

Terapia skojarzona dabrafenibem
(Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®])
w leczeniu zaawansowanego
niedrobnokomórkowego raka płuca
z mutacją *BRAF* V600

Analiza kliniczna

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted] - koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[Redacted] - synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[Redacted] - koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków;

[Redacted] - kontrola wszystkich etapów.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.co

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	15
2 Cel analizy.....	16
3 Metodyka	18
3.1 Strategia wyszukiwania badań	18
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	19
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	20
3.5 Metody syntezy danych	22
4 Wyniki	23
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	27
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	38
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	38
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	41
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	44
4.2.1.4 Opis populacji	45
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	47
4.2.2 Analiza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	49
4.2.2.1 Ogólna odpowiedź na leczenie.....	49
4.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji.....	52
4.2.2.3 Czas trwania odpowiedzi.....	56
4.2.2.4 Przeżycie całkowite	58
4.2.3 Analiza skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej i pemetreksedu	60
4.2.3.1 Ogólna odpowiedź na leczenie.....	60
4.2.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby	61
4.2.3.3 Przeżycie całkowite	61
4.2.4 Zestawienie wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów	63
4.3 Analiza bezpieczeństwa	67
4.3.1 Analiza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	67
4.3.1.1 Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane	67
4.3.1.2 Modyfikacje dawki lub przerwanie udziału w badaniu	79
4.3.1.3 Zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych	82
4.3.2 Analiza bezpieczeństwa komparatora	83

4.4	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	83
4.4.1	URPL	83
4.4.2	EMA	83
4.4.3	FDA	84
4.5	Analiza efektywności praktycznej	85
5	Ograniczenia	86
6	Dyskusja	88
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	88
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	89
6.2.1	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	89
6.2.2	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów	93
6.2.3	Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów.....	96
6.3	Wyniki innych analiz	100
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	100
6.3.1.1	Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu	100
6.3.1.2	Opracowania wtórne wykluczone z przeglądu	100
6.3.2	Inne	103
7	Wnioski	104
8	Aneks	105
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	105
8.1.1	Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	105
8.1.2	Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem.....	107
8.1.3	Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej.....	109
8.2	Aktualizacja strategii wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.....	111
8.2.1	Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	111
8.2.2	Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem.....	115
8.2.3	Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej.....	118
8.3	Skala AMSTAR	121
8.4	Skala NOS	123
8.4.1	Badania kohortowe	123
8.4.2	Badania kliniczno-kontrolne.....	124
8.5	Skala NICE dla badań jednoramiennych	126
8.6	Skala RECIST v 1.1	127
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	128
8.8	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	129
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	130
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	131

8.11 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).....	132
8.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej.....	134
Spis rycin	135
Spis tabel	138
Bibliografia	142

Wykaz skrótów i akronimów

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Kinaza tyrozynowa ALK (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BID	Stosowanie dwa razy na dobę
BRAF V600	Kodon V600 genu <i>BRAF</i>
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
DCR	Stopień kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERK	Kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>extracellular signal-regulated kinases</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	Rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MEK1, MEK2	Kinazy białkowe aktywowane mitogenami
n.d.	Nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAS	Protoonkogen
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RECIST 1.1.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie wersja 1.1. (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja oceny zaawansowania raka płuca wg AJCC
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn i drugi pod względem liczby zachorowań u kobiet. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Stosunek ilości zachorowań do śmiertelności wynosi 0,89. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów - odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10 - 15%. W zależności od stopnia zaawansowania TNM przeżycie całkowite wynosi 60 - 70% dla I stopnia, 40 - 50% dla II stopnia, poniżej 15% dla stopnia IIIa i 1% dla stopnia IIIb i IV. Wyszczególniono dwa typy raka płuca - drobnokomórkowy oraz niedrobnokomórkowy. Podtypami raka niedrobnokomórkowego są: płaskonabłonkowy rak płuca, gruczolakorak (rak gruczolowy) oraz rak wielkokomórkowy.

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyną około 90% zachorowań. Przyczyną dużej umieralności w powodu raka płuca jest zbyt późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg we wczesnym stadium. Objawy choroby są zazwyczaj związane z obecnością masy guza w oskrzelach. Należą do nich kaszel, nawracające stany zapalne, duszność, czy bolesność w obrębie klatki piersiowej.

Sposób leczenia chorych na raka płuca ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego. Do leczenia operacyjnego w chwili rozpoznania kwalifikuje się około 20% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca; u pozostałych chorych nowotwór jest zbyt zaawansowany lub istnieją inne przeciwwskazania do zabiegu. Radioterapia jest rutynowym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu (stopnień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA) lub z powodu innych przeciwwskazań. U chorych z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosuje się także metody wewnątrzoskrzelowe: brachyterapię, fototerapię, elektrokoagulację, krioterapię, laseroterapię oraz protezy wewnątrzoskrzelowe. Pacjenci w stadium IIIB mogą być leczeni radykalnie kombinacją chemioterapii i radioterapii. Jednak wielu (40-50%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca będących w stadium regionalnie zaawansowanym lub z przerzutami (IIIB i IV) nie jest kwalifikowanych do skojarzonej terapii radykalnej (chemio-radioterapii). Alternatywą jest paliatywna chemioterapia systemowa, która zmniejsza dolegliwości i nieznacznie wydłuża czas przeżycia. W pierwszej linii chemioterapii stosuje się standardowo dwulekowe schematy zawierające cisplatynę (lub karboplatinę w przypadku nietolerancji cisplatyny) w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami, gemcytabiną lub pemetreksedem. W dalszych liniach możliwa do zastosowania jest monoterapia najczęściej z wykorzystaniem taksoidów lub najlepsza terapia podtrzymująca (BSC). Wydaje się jednak, że klasyczna chemioterapia, jako samodzielna metoda leczenia, wyczerpała swój potencjał. Alternatywą jest terapia celowana i immunoterapia, które wykorzystują jako cel swoiste zmiany molekularne w komórkach nowotworowych. W niektórych grupach chorych są one skuteczniejsze od chemioterapii zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia. Wybór populacji docelowej dla takiego leczenia musi zostać dokonany na podstawie charakterystyki molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca u indywidualnych chorych.

Zgodnie z wytycznymi ESMO i NCCN z 2018 roku terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest rekomendowana w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów. W uzasadnionych przypadkach kwalifikowano również abstrakty konferencyjne. Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, a badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W analizie bezpieczeństwa przeprowadzono metaanalizę proporcji w celu połączenia wyników dwóch kohort. Metaanalizę wykonano w programie StatsDirect 3.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny - Li 2018. Przegląd Li 2018 został oceniony jako przegląd o wysokiej jakości uzyskując 9 punktów w skali AMSTAR. W przeglądzie systematycznym Li 2018 porównywano skuteczność różnych terapii wcześniej leczonego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Za pomocą techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) do porównania pośredniego włączono jednoramienne badanie dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametynibu. Tym samym wykazano przewagę skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapią docetakselem. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem charakteryzowała się znacznie wyższym ilorazem szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (OR = 13,21; 95% CI: 5,47-33,02) oraz na uzyskanie stabilizacji choroby (OR = 3,34; 95% CI: 1,37-9,09) niż terapia docetakselem. Jednocześnie terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z docetakselem wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem progresji choroby w ciągu sześciu i dwunastu miesięcy (odpowiednio HR = 0,28; 95% CI: 0,17-0,47 i HR = 0,32; 95% CI: 0,16-0,59) oraz mniejszym ryzykiem zgonu w ciągu dwunastu i dwudziestu czterech miesięcy (odpowiednio HR = 0,39; 95% CI: 0,20-0,71 i HR = 0,41; 95% CI: 0,11-1,41).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań randomizowanych dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. W związku z tym do analizy bezpieczeństwa i skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 włączono nierandomizowane, niekontrolowane badanie drugiej fazy, którego wyniki przedstawiono w publikacjach Planchard 2017b i Planchard 2016a. Zaktualizowane wyniki publikacji Planchard 2016a przedstawiono w publikacji Planchard 2017a i raporcie EMA 2017. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem włączono wyniki kohorty C (N = 36) wyżej wymienionego badania, w której pacjenci przyjmowali dabrafenib i trametynib jako pierwszą linię leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*,

przedstawione w publikacji Planchard 2017b. W publikacji Planchard 2016a przedstawiono wyniki dotyczące populacji, która przyjmowała terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem jako drugą lub kolejną linię leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca z mutacją *BRAF* V600 (tzw. kohorta B, N = 57).

Włączone nierandomizowane badania drugiej fazy, uzyskały 7 na 8 punktów w skali NICE. W badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo terapii. Odpowiedź na leczenie oceniano wg skali RECIST v 1.1.

W badaniu Planchard 2017b, w którym oceniano skuteczność dabrafenibu i trametynibu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*, mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca). Ogólną odpowiedź na leczenie osiągnęło 64% (95% CI: 46-79%; 23 osoby) pacjentów, zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Stopień kontroli choroby w ocenie badaczy wyniósł 75% (95% CI: 58-88%; 27 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 72% (95% CI: 55-86%; 26 osób). Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie badaczy wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,0-16,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 miesiąca). Progresję lub zgon zaobserwowano u 24 z 36 pacjentów (67%). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji w opinii badaczy osiągnęło odpowiednio 26 z 36 pacjentów (72%; 95% CI: 53-84%), 15 z 36 pacjentów (43%; 95% CI: 25-60%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 5-33%). Z kolei w opinii niezależnej komisji 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło odpowiednio 24 z 36 pacjentów (68%; 95% CI: 50-82%), 19 z 36 pacjentów (54%; 95% CI: 35-70%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 4-38%). Mediana czasu trwania odpowiedzi w badaniu Planchard 2017b wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9 miesięcy zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Medianę OS oszacowano na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto), w horyzoncie czasowym badania zgon nastąpił u mniej niż połowy uczestników. 6 miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite zaobserwowano u odpowiednio: 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% pacjentów (95% CI: 33-67%).

W badaniu Planchard 2016a, w którym oceniano skuteczność dabrafenibu i trametynibu w drugiej lub dalszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*, mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). Ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji. Stopień kontroli choroby w ocenie badaczy był równy 78,9% (95% CI: 66,1-88,6%; 45 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 75,4% (95% CI: 62,2-85,9%; 43 osoby). Mediana przeżycia wolnego od progresji osiągnęła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Progresję lub zgon zaobserwowano u 32 z 57 pacjentów (56%), a 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji u 37 z 57 pacjentów (65%; 95% CI: 51-76%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9 miesięcy zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Medianę OS oszacowano na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto), w horyzoncie czasowym badania zgon nastąpił u mniej niż połowy uczestników. Po sześciu miesiącach udziału w badaniu zgon zaobserwowano u 10 pacjentów (18%).

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji była równa 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca). W tym czasie ORR w ocenie badaczy osiągnęło 66,7% pacjentów (95% CI: 52,9-78,6%; 38 pacjentów) oraz 63,2% pacjentów (95% CI: 49,3-75,6%; 36 pacjentów) w ocenie niezależnej komisji. Zaobserwowana mediana PFS wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Roczne PFS odnotowano u 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), a dwuletnie PFS u 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%). Mediana DOR w ocenie badaczy była równa 9,8 miesiąca (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto). Do momentu zakończenia zbierania zaktualizowanych danych zgon nastąpił u 33 pacjentów (58%). Mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI 14,3-nie osiągnięto). Roczne przeżycie zaobserwowano u 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%).

Skuteczność i bezpieczeństwo najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) i pemetreksedu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kohortowe Barlesi 2016, w którym oceniano efektywności standardowych terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych, w tym mutacji *BRAF*. Badanie Barlesi 2016 było poprawnie zaprojektowanym prospektywnym badaniem kohortowym z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB). Jakość badania została oceniona przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badania kohortowego. W ocenie uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych. Włączone badania charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8 punktów na 9 możliwych. Obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia oceniających.

Powyższe badanie zostało przeprowadzone we Francji gdzie przez rok wykonano 18 679 analiz molekularnych u 17 664 pacjentów w poszukiwaniu mutacji genetycznych. Dane dotyczące mutacji *BRAF* były dostępne z 13 906 analiz wśród, których mutację *BRAF* odnaleziono u 262 pacjentów (1,88%). Po wykonaniu badania genetycznym pacjenci byli leczeni przez lokalny multidyscyplinarny zespół w oparciu o najnowsze wytyczne postępowania.

W badaniu Barlesi 2016 33% pacjentów leczonych w pierwszej linii terapii przyjmowało najlepszą terapię wspomagającą (48 osób). Inni pacjenci przyjmowali takie terapie jak: schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbinnie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Według dostępnych danych w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* 57% pacjentów przyjmuje najlepszą terapię podtrzymującą (BSC). Pozostała część populacji przyjmowała aktywne leczenie takie jak: taksoidy (15%), erlotynib (8%), pemetreksed (8%) lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego (5%), które mogło zwiększać skuteczność przypisywaną BSC. W przedstawionych poniżej wynikach nie raportowano oddzielnie wyników każdej z powyższych terapii, a jedynie przedstawiono sumaryczną skuteczność terapii w pierwszej oraz drugiej linii leczenia. Jednak, ze względu na ograniczoną liczbę dowodów z wyższego poziomu wiarygodności wyniki z badania Barlesi 2016 przyjęto jako wyniki skuteczności schematu chemioterapii opartego na pemetreksedzie (w pierwszej linii leczenia) i BSC (w drugiej linii leczenia).

W badaniu Barlesi 2016 wśród osób z mutacją *BRAF* leczonych w pierwszej linii ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 23% (95% CI: 15%-30,8%). Mediana PFS pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,6-12,3 miesiąca). Sześciomiesięczny PFS zaobserwowano u 57% pacjentów (95% CI: 47,8-65,7%), a dwunastomiesięczny PFS u 42% pacjentów (95% CI: 32,3-50,9%). Stosowana terapia w pierwszej linii leczenia u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*, będących wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, wiązała się z ogólną odpowiedzią na leczenie na poziomie 23% (95% CI: 13,0%-32,7%). Przy medianie przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 3,1 miesiąca, odsetek 6-miesięcznego i 12-miesięcznego PFS oszacowano na odpowiednio 41% (95% CI: 28,7-53,9%) i 18% (95% CI: 6,2-30,1%). W badaniu Barlesi 2016 dane dotyczące przeżycia całkowitego podczas pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* nie były raportowane.

W badaniu Barlesi 2016 wśród osób z mutacją *BRAF* leczonych w drugiej linii ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało jedynie 9% (95% CI: 1,4%-15,6%). Mediana PFS pacjentów leczonych w ramach drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI: 1,4-6,1 miesiąca). Sześciomiesięczny PFS zaobserwowano u 41% pacjentów (95% CI: 28,7-53,9%), a dwunastomiesięczny PFS u 18% pacjentów (95% CI: 6,2-30,1%). Mediana OS była równa 13,8 miesiąca (95% CI: 8,5-21,9 miesiąca). Sześciomiesięczny OS osiągnęło 68% (95% CI: 59,5-76,2%), a dwunastomiesięczny OS - 52% pacjentów (95% CI: 42,4-61,6%). Terapia w drugiej linii u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*, będących wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, wiązała się z ogólną odpowiedzią na leczenie na poziomie 5% (95% CI: 0,0%-11,8%). Jednocześnie przy medianie przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 2,6 miesięcy, odsetek 6-miesięcznego i 12-miesięcznego PFS oszacowano na odpowiednio 36% (95% CI: 22,1-49,2%) i 14% (95% CI: 2,5-25,8%). Mediana przeżycia ogólnego wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 6,0-13,5%), a przeżycie

6 miesięczne i 12-miesięczne osiągnęło odpowiednio 62% (95% CI: 50,5-72,6%) i 39% (95% CI: 26,8-52,0%) pacjentów.

Ze względu na heterogeniczność włączonych badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania ilościowego. Przeprowadzono porównanie jakościowe w postaci tabelarycznego zestawienia wyników. Wskazuje ono na wyższą skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do komparatorów (Tab. 1, Tab. 2). W przypadku zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem zaobserwowano wyższy odsetek ORR, dłuższą medianę PFS oraz OS, a co za tym idzie wyższe odsetki pacjentów z półrocznym oraz rocznym PFS i OS w porównaniu do terapii komparatorami.

Tab. 1. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard (2016a, Planchard 2017a, EMA 2017) ¹		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016*	
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> [†]	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	64% (95% CI: 46-79%)	64% (95% CI: 46-79%)	23% (95% CI: 15,0-30,8%)	23% (95% CI: 13,0-32,7%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	10,4 mies. (95% CI: 8,3-17,9)	15,2 mies. (95% CI: 7,8-23,5)	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	75% (95% CI: 58-88%)	72% (95% CI: 55-86%)	-	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,9 mies. (95% CI: 7,0-16,6)	14,6 mies. (95% CI: 7,0-22,1)	7,5 mies. (95% CI: 5,6-12,3)	5,6 mies. (95% CI: 4,2-7,1)
6-miesięczny PFS	72% (95% CI: 53-84%)	68% (95% CI: 50-82%)	57% (95% CI: 47,8-65,7%)	46,5% (95% CI: 35,0-57,9%)
Roczny PFS	43% (95% CI: 25-60%)	54% (95% CI: 35-70%)	42% (95% CI: 32,3-50,9%)	26,2% (95% CI: 15,1-37,2%)
Dwuletni PFS	17% (95% CI: 5-33%)	17% (95% CI: 4-38%)	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	24,6 mies. (95% CI: 12,3-nie osiągnięto)	-	-	-
6-miesięczny OS	91% (95% CI: 74-97%)	-	-	-
Roczny OS	74% (95% CI: 54-85%)	-	-	-
Dwuletni OS	51% (95% CI: 33-67%)	-	-	-

¹ jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

* poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTMIT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

[†] 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowi pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania.

Tab. 2. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów w drugiej lub dalszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard (2016a, Planchard 2017a, EMA 2017) [†]		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016*		Skuteczność docetakselu (Sasane 2017)**
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> [†]	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	66,7% (95% CI: 52,9-78,6%)	63,2% (95% CI: 49,3-75,6%)	9% (95% CI: 1,4%-15,6%)	5% (95% CI: 0,0-11,8%)	12% (95% CI: bd)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	9,8 mies. (95% CI: 6,9-16,0)	12,6 mies. (95% CI: 5,8-nie osiągnięto)	-	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	78,9 (95% CI: 66,1-88,6%)	75,4 (95% CI: 62,2-85,9%)	-	-	55% (95% CI: bd)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,2 mies. (95% CI: 6,9-16,7)	8,6 mies. (95% CI: 5,2-16,8 mies.)	3,1 mies. (95% CI: 1,4-6,1)	2,6 mies. (95% CI: 1,3-4,1)	4,2 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny PFS	65% (95% CI: 51-76%)	65% (95% CI: 51-76%)	41% (95% CI: 28,7-53,9%)	36% (95% CI: 22,1-49,2%)	-
Roczny PFS	43% (95% CI: 29,8-55,7%)	-	18% (95% CI: 6,2-30,1%)	14% (95% CI: 2,5-25,8%)	-
Dwuletni PFS	22% (95% CI: 11,4-35,6%)	-	-	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	18,2 mies. (95% CI: 14,3-nie osiągnięto)	-	13,8 mies. (95% CI: 8,5-21,9%)	9,0 mies. (95% CI: 6,0-13,5%)	9,3 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny OS	82% (95% CI: bd)	-	68% (95% CI: 59,5-76,2%)	62% (95% CI: 50,5-72,6%)	-
Roczny OS	66% (95% CI: 52,4-77,1%)	-	52% (95% CI: 42,4-61,6%)	39% (95% CI: 26,8-52,0%)	-
Dwuletni OS	39% (95% CI: 25,5-52,1%)	-	-	-	-

[†] jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w co najmniej II leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

* poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych ADTMIT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

** abstrakt konferencyjny, w którym opisano wyniki porównania pośredniego metodą MAIC terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z docetaksem stosowanych w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzonego w ramach metaanalizy sieciowej Li 2018, zakwalifikowanej do niniejszego opracowania;

‡ 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowili pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania.

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią oceniano na podstawie dwóch nierandomizowanych badań klinicznych II fazy Planchard 2017b (kohorta C badania BRF113928, N = 36) oraz Planchard 2016a (kohorta B badania BRF113928, N = 56). W powyższych badaniach pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem jako odpowiednio pierwszą oraz drugą lub kolejną linię leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Metaanaliza proporcji populacji z kohort B i C wykazała, że co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 98,3% pacjentów (95% CI: 94,8-99,9%), a co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia u 58,6% pacjentów (95% CI: 38,9-77,0%). Najczęściej występującymi (u powyżej 30% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w połączonych populacjach były: gorączka (54%; 95% CI: 36,6-70,9%), nudności (46%; 95% CI: 36,3-56,3%), wymioty (35%; 95% CI: 25,4-44,6%) oraz biegunka (35%; 95% CI: 25,5-44,6%). Najcięższym, najczęściej powodującym zgon zdarzeniem niepożądanym jest niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1%; 95% CI: 0,3-8,2%), a u dwóch z nich wywołała zgon. Zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono u 6,1% pacjentów (95% CI: 2,2-11,8%), które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją. W wyniku metaanalizy populacji z kohort B i C wykazano, że opóźnienie stosowania kolejnej dawki było niezbędne u 50,8% pacjentów (95% CI: 29,6-71,7%), a redukcja dawki u 54,9% (95% CI: 18,1-88,8%) pacjentów. Udział w badaniu musiało przerwać 16,5% pacjentów (95% CI: 9,8-24,7%). Zgon nastąpił u 6,1% (95% CI: 2,2-11,8%) pacjentów biorących udział w obu badaniach. Żaden ze zgonów nie był, w opinii badaczy, powiązany ze stosowanym leczeniem.

Wnioski

Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK i w efekcie do wzrostu nowotworowego. Dabrafenib i trametynib są nowoczesnymi celowanymi lekami, które hamują dwie kinazy MEK i RAF szlaku komórkowego RAS/RAF/MEK/ERK, a ich skojarzenie zapewnia jednocześnie hamowanie szlaku i podziału komórek nowotworowych. Mutacja BRAF jest mutacją rzadką, która dotyka około 2-3% pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest skuteczna zarówno w pierwszej jak i drugiej lub kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF prowadzi do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u ponad 64% chorych przy czasie odpowiedzi na leczenie przekraczającym 12 miesięcy. Stosowanie celowanej terapii skojarzonej wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby względem chemioterapii opartej na pemetreksedzie. Mediana czasu przeżycia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF przekracza 24 miesiące.

Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w drugiej lub dalszej linii leczenia tj. wśród pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia pozwala na uzyskanie ogólnej odpowiedzi u około 65% pacjentów przy czasie odpowiedzi na leczenie przekraczającym 12 miesięcy. Jednocześnie stosowanie celowanej terapii skojarzonej poprawia przeżycie ogólne oraz przeżycie wolne od progresji choroby względem komparatorów.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje korzystny stosunek osiąganych korzyści do ryzyka stosowania.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 i zapewnić dostęp do dodatkowej, skutecznej terapii dla chorych w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia w przypadku, gdy standardowe schematy terapeutyczne okazały się niewystarczające.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument: Analiza problemu decyzyjnego (APD 2018).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w pierwszej lub drugiej i dalszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Poniższa tabela (Tab. 3) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600
Interwencja (I)	Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametynibem (2 mg, raz dziennie)
Komparator (C)	Pierwsza linia leczenia: schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie Druga i dalsza linia terapii: najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) lub docetaksel
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa),• przeżycie wolne od progresji choroby,• czas trwania odpowiedzi na leczenie,• przeżycie całkowite,• bezpieczeństwo.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją,• badania kohortowe,• badania jednoramienne,• w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie skojarzonej terapii dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem zawartym w Charakterystykach Produktów Leczniczych Tafinlar® oraz Mekinist® tj. leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600. (ChPL Tafinlar®; ChPL Mekinist®). Szczegółowe informacje dotyczące preparatów Tafinlar® oraz Mekinist® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego. (APD 2018)

Komparator dla analizowanej technologii medycznej został wybrany w oparciu o praktykę kliniczną w kraju, w którym szeroko stosowana jest diagnostyka molekularna, w tym *BRAF* (Francja, publikacja Barlesi 2016), praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, krajowe oraz światowe wytyczne postępowania klinicznego oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce. Ze względu na wnioskowane wskazanie refundacyjne oraz brak refundacji immunoterapii we wnioskowanym wskazaniu jako komparator przyjęto chemioterapię opartą na pemetreksedzie w pierwszej linii leczenia oraz najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) i docetaksel w drugiej i dalszej linii leczenia. Szersze uzasadnienie doboru komparatora zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2018).

Punktami końcowymi ocenianymi w analizie klinicznej są efekty stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w tym:

- odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa),
- przeżycie wolne od progresji,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- przeżycie całkowite,
- bezpieczeństwo terapii.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600. Przedstawiono również metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego komparatorów.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600:

- MEDLINE (PubMed): do 5.09.2018 dla badań terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem; do 19.09.2018 dla badań dotyczących BSC i docetakselu; aktualizacja na dzień 09.11.2018, a następnie 08.05.2019;
- EMBASE (Embase.com): do 5.09.2018 dla badań terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem; 19.09.2018 dla badań dotyczących BSC i docetakselu; aktualizacja na dzień 09.11.2018, a następnie 08.05.2019
- Cochrane Library: do 5.09.2018 dla badań terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem; 19.09.2018 dla badań dotyczących BSC i docetakselu; aktualizacja na dzień 09.11.2018, a następnie 08.05.2019.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDACTED]

W dniu 19.09.2018 powyższe źródła przeszukano w analogiczny sposób pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetaksem oraz najlepszą terapią podtrzymującą w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Strategie wyszukiwania zostały przedstawione w aneksie 8.1.

W dniu 09.11.2018, a następnie w dniu 08.05.2019 przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne dotyczące przedmiotu niniejszego przeglądu systematycznego we wszystkich powyższych źródłach. Strategie wyszukiwania zostały przedstawione w aneksie 8.2.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 4).

Do przeglądu badań wtórnych włączano przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametynibem (2 mg, raz dziennie)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Pierwsza linia leczenia: schemat chemioterapii oparty na pemetreksezie Druga i dalsza linia terapii: najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) lub docetaksel	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa), • przeżycie wolne od progresji choroby, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo. 	Donesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją, • badania kohortowe, • badania obserwacyjne, • badania jednoramienne, • w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, serie przypadków, • artykuły przeglądowe i poglądowe.
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp. 	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza (aneks 8.11) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki dotyczące efektywności terapii,
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,

- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w aneksie 8.4 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, Aneks 8.4) oceniano wiarygodność badań obserwacyjnych kohortowych z grupą kontrolną lub kliniczno-kontrolnych (skala NOS).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 5).

Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano w pierwszej kolejności zgodnie z pierwotnymi publikacjami. W przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji wyniki prezentowano zgodnie z dokumentami EMA, danymi ze strony ClinicalTrials.gov lub abstraktami konferencyjnymi. Do analizy wykorzystywano program Microsoft Excel 2016.

W analizie bezpieczeństwa przeprowadzono metaanalizę proporcji w celu połączenia wyników dwóch kohort. Metaanalizę wykonano w programie StatsDirect 3.

Do oceny heterogeniczności danych wykorzystywano statystykę I^2 (metaanaliza ≥ 2 badań) lub Q Cochran (metaanaliza dwóch badań). Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane populacje charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$ lub Cochran Q $p < 0,1$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność $I^2 > 75\%$ i/lub wynik testu Q Cochran $p < 0,05$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wyniki takiej analizy interpretować z ostrożnością.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny - Li 2018. Krótki opis badań włączonych zakwalifikowanego przeglądu przedstawiono w Tab. 6. Dodatkowo odnaleziono jeden niesystematyczny przegląd dotyczący efektywności praktycznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 - Baik 2017. Nie spełnił on kryteriów włączenia do analizy. Wnioski płynące z publikacji Baik 2017 przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Zakwalifikowane i odrzucone badania wtórne zestawiono odpowiednio w aneksie 8.7 i 8.8.

Jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania a priori, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. (AMSTAR) Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Przegląd Li 2018 został oceniony jako przegląd o wysokiej jakości uzyskując 9 punktów. Szczegółową ocenę przeglądu Li 2018 w skali AMSTAR przedstawiono w aneksie 8.2.

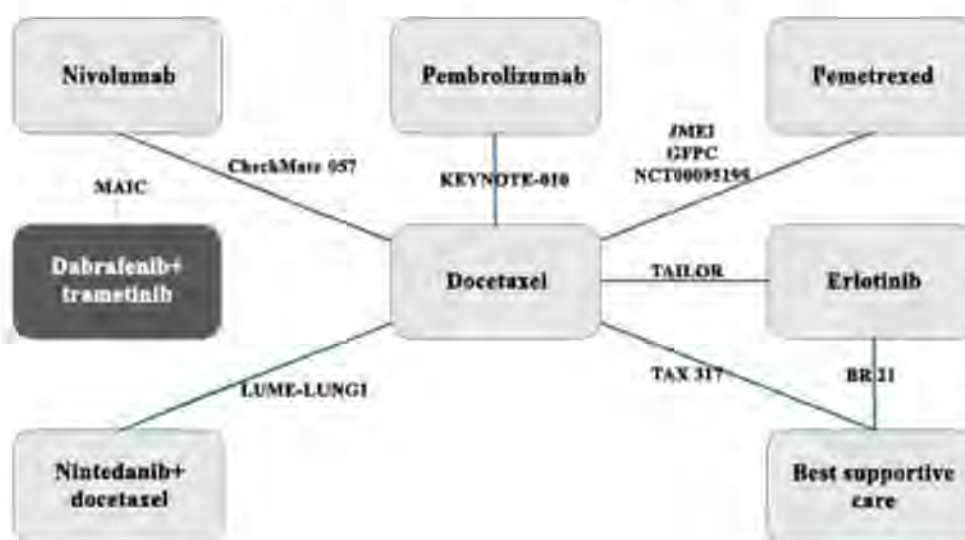
W przeglądzie systematycznym Li 2018 porównywano skuteczność różnych terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Populacja w przeglądzie nie jest w pełni spójna z populacją w PICOS, jednak ze względu na ograniczoną ilość dowodów oraz wykonane porównanie pośrednie ocenianej interwencji z docetakselem zdecydowano się na włączenie przeglądu Li 2018.

W przeglądzie systematycznym Li 2018 dokonano pośredniego porównania w celu oszacowania względnej korzyści klinicznej płynącej z dostępnych możliwości terapii zaawansowanego, wcześniej leczonego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc, w tym terapii dabrafenibem i trametynibem. W dniu 16 czerwca 2016 roku wykonano przegląd systematyczny baz danych EMBASE, MEDLINE oraz Cochrane. Dodatkowo przeszukano strony internetowe organizacji zajmujących się onkologią w poszukiwaniu abstraktów konferencyjnych. Poszukiwano publikacji dotyczących zastosowania interwencji takich jak: dabrafenib + trametynib, erlotynib, nintedanib + docetaksel, niwolumab, pemetreksed, pembrolizumab, docetaksel oraz BSC. Włączano badania kliniczne, które oceniały zastosowanie wyżej wymienionych interwencji w dawkach zatwierdzonych przez FDA na populacji dorosłych z wcześniej leczonym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem niedrobnokomórkowym płuca. Wykluczono badania, które skupiały się na pacjentach z innymi mutacjami takimi jak EGFR czy ALK.

Do przeglądu włączono 10 badań (Tab. 6). Jedno badanie dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametynibu było badaniem jednoramiennym. Pozostałe 9 badań dotyczyło terapii erlotynibem, nintedanibem + docetakselem, niwolumabem, pemetreksedem, pembrolizumabem w porównaniu z docetakselem lub najlepszą terapią podtrzymującą (BSC). W celu porównania terapii wykonano metaanalizę sieciową. Schemat metaanalizy

sieciowej przedstawiono na Ryc. 1. Badanie jednoramienne dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametynibu włączono do metaanalizy sieciowej za pomocą techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) poprzez badanie niwolumabu CheckMate057. Wybrano badanie niwolumabu ze względu na największe podobieństwo w doborze populacji oraz konstrukcji samego badania względem badania dabrafenibu i trametynibu. Technika MAIC polega na pośrednim dopasowaniu poszczególnych uczestników jednego badania do poszczególnych uczestników innego badania, a następnie porównanie wyników w dopasowanych populacjach.

Ryc. 1. Schemat metaanalizy sieciowej dotyczącej leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka niedrobnokomórkowego płuca w przeglądzie systematycznym Li 2018. Źródło: Li 2018.



Na podstawie metaanalizy sieciowej oraz zastosowania techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison wykazano wyższą skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią docetakselem. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem charakteryzowała się znacznie wyższym ilorazem szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (OR = 13,21; 95% CI: 5,47-33,02) oraz na uzyskaniem stabilizacji choroby (OR = 3,34; 95% CI: 1,37-9,09) niż terapia docetakselem. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w ciągu sześciu miesięcy (HR=0,28; 95% CI: 0,17-0,47) oraz w ciągu dwunastu miesięcy (HR = 0,32; 95% CI: 0,16-0,59) przy zastosowaniu terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią docetakselem. Ponadto znamienne mniejsze było ryzyko zgonu w ciągu dwunastu i dwudziestu czterech miesięcy u pacjentów stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z docetakselem (odpowiednio HR = 0,39; 95% CI: 0,20-0,71 i HR = 0,41; 95% CI: 0,11-1,41) (Tab. 8).

Wyniki porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z terapią docetakselem przeprowadzone metodą MAIC zostały opisane w abstrakcie konferencyjnym Sasane 2017. Oszacowaną skuteczność dla każdej z analizowanych grup oraz ich porównanie przedstawiono w rozdziale 6.3.2 niniejszej analizy.

Tab. 6. Opis badań dotyczących leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca włączonych do metaanalizy Li 2018.

Badanie	Interwencja	Porównanie	Liczba uczestników	Linia leczenia	Faza badania	Rok publikacji	Populacja
BRF113928	Dabrafenib + trametynib	Brak	57	II lub późniejsze	II	2016	Pacjenci wcześniej leczeni z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym z mutacją BRAF V600.
TAILOR	Erlotynib	Docetaksel	Erlotynib 109 Docetaksel 110	II	II	2007	Zaawansowany rak niedrobnokomórkowy płuca po wznowie lub progresji po leczeniu chemioterapią na bazie platyny.
TAX317	Docetaksel	BSC	Docetaksel 55 BSC 110	II lub późniejsze	III	2000	Nieresekcyjny zaawansowany rak niedrobnokomórkowy płuca po leczeniu chemioterapią na bazie platyny.
JMEI	Pemetreksed	Docetaksel	Pemetreksed 283 Docetaksel 288	II	III	2004	Rak niedrobnokomórkowy płuca w III lub IV stadium.
BR-21	Erlotynib	BSC	Erlotynib 488 BSC 243	II lub III	III	2005	Rak niedrobnokomórkowy płuca III lub IV stadium po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia.
GFPC	Pemetreksed	Docetaksel	Pemetreksed 75 Docetaksel 75	II	III	2011	Rak niedrobnokomórkowy płuca III lub IV stadium po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia.
NCT00095199	Pemetreksed	Docetaksel	Pemetreksed 304 Docetaksel 166	II	III	2013	Rak niedrobnokomórkowy płuca zaawansowany, przerzutowy lub nieresekcyjny po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia.
LUME-LUNGI	Nintedanib + Docetaksel	Docetaksel	Nintedanib + Docetaksel 655 Docetaksel 659	II	III	2014	Rak niedrobnokomórkowy płuca III lub IV stadium po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia.
KEYNOTE-010	Pembrolizumab	Docetaksel	Pembrolizumab 344 Docetaksel 343	II	II/III	2016	Rak niedrobnokomórkowy płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia.
CheckMate 057	Niwolumab	Docetaksel	Niwolumab 292 Docetaksel 290	II lub późniejsze	III	2016	Rak niedrobnokomórkowy płuca III lub IV stadium po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia.

Tab. 7. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków w odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (Li 2018).

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski
<p>Li 2018 Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Cel: Ocena terapii dabrafenibem + trametynibem, erlotynibem, nintedanibem + docetakselem, niwolumabem, pemetreksedem, pembrolizumabem z docetakselem lub najlepszą terapią podtrzymującą (BSC) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): EMBASE, MEDLINE i Cochrane do 16 czerwca 2016 roku.</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej. Porównane interwencje: dabrafenib + trametynib, erlotynib, nintedanib + docetaksel, niwolumab, pemetreksed, pembrolizumab, docetaksel oraz BSC. Punkty końcowe: ogólna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, ogólne przeżycie. Metodyka badań: Dowolna.</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 10 badań. W 9 badaniach jednym z ramion badania był docetaksel lub BSC, a jedno badanie było niekontrolowane i oceniło skuteczność leczenia terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib. Włączono następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsza terapia podtrzymująca: TAX 317, BR-21; • erlotynib: BR-21, TAILOR; • pemetreksed: JMEI, GFPC, NCT00095199; • pembrolizumab: KEYNOTE-010; • niwolumab: CheckMate 057; • nintedanib + docetaksel: LUME-LUNG1; • dabrafenib + trametynib: BRF113928. <p>Kluczowe wyniki: przedstawione poniżej w Tab. 8. Wnioski: wykazano wyższą skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią docetakselem.</p>

Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2018 dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. (Li 2018)

Interwencja	OR vs docetaksel (95% CI)		HR vs docetaksel (95% CI)			
	ORR	DCR	6-mc PFS	12-mc PFS	12-mc OS	24-mc OS
Dabrafenib + trametynib	13,21 (5,47-33,02)	3,34 (1,37-9,09)	0,28 (0,17-0,47)	0,32 (0,16-0,59)	0,39 (0,20-0,71)	0,41 (0,11-1,41)
Pembrolizumab	2,22 (1,42-3,53)	bd	0,71 (0,56-0,90)	0,64 (0,46-0,86)	0,54 (0,40-0,73)	0,43 (0,23-0,79)
Nivolumab	1,68 (1,07-2,67)	0,67 (0,48-0,93)	0,39 (0,30-0,51)	0,27 (0,19-0,37)	0,52 (0,41-0,66)	0,37 (0,23-0,59)
Nintedanib + docetaksel	1,34 (0,77-2,39)	1,67 (1,35-2,08)	0,86 (0,67-1,09)	0,96 (0,70-1,31)	0,71 (0,62-0,81)	0,78 (0,62-0,98)
Pemetreksed	0,93 (0,60-1,44)	1,43 (1,12-1,81)	1,03 (0,81-1,34)	0,98 (0,71-1,36)	1,05 (0,83-1,35)	1,03 (0,64-1,70)
Erlotyńb	0,16 (0,03-0,50)	0,44 (0,24-0,80)	1,38 (0,82-2,40)	1,32 (0,69-2,71)	1,18 (0,70-2,03)	0,88 (0,34-2,60)
BSC	0,01 (0,00-0,07)	0,00 (0,00-0,02)	2,10 (1,11-3,94)	1,91 (0,84-4,28)	1,52 (0,87-2,68)	0,85 (0,30-2,69)

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Badania skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu

Do dnia 09.11.2018 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej dwa badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 przedstawione w publikacjach Planchard 2016a oraz Planchard 2017b. Dodatkowo odnaleziono abstrakt konferencyjny Planchard 2017a przedstawiający zaktualizowane wyniki włączonego badania Planchard 2016a. Zaktualizowane wyniki przedstawione są również w dokumencie EMA (EMA 2017) oraz na stronie ClinicalTrials.gov (identyfikator badania: NCT01336634). Przedstawione w analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnej, pełnotekstowej, a jeżeli istniała taka możliwość to dodatkowo przedstawione zostały zaktualizowane wyniki pochodzące z dokumentu EMA, abstraktu konferencyjnego. Nie korzystano z wyników umieszczonych na stronie rejestrów badań klinicznych ClinicalTrials.gov. W przypadku niezgodności między poszczególnymi źródłami danych, prezentowano te z publikacji pełnotekstowej. Włączone do analizy badania Planchard 2017b i Planchard 2016a dotyczą pacjentów, którzy przyjmowali terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem odpowiednio jako pierwszą linię oraz drugą lub dalszą linię leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

W wyniku systematycznego przeglądu nie odnaleziono badań efektywności praktycznej dotyczących zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Odnaleziono jedno badanie obserwacyjne - Barlesi 2016, dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z podziałem na występujące mutacje, w tym z mutacją BRAF. W opracowaniu Barlesi 2016 oceniono m.in. efekty leczenia w I oraz II linii zaawansowanego raka płuca terapią zalecaną przez klinicystów w tym najlepszą terapią podtrzymującą (BSC). Ze względu na ograniczoną liczbę dowodów dotyczących skuteczności BSC w ocenianej populacji, wyniki z publikacji Barlesi 2016 dotyczące pacjentów z mutacją BRAF V600, u których w drugiej linii zastosowano m.in. BSC zostały włączone do analizy skuteczności komparatora.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dabrafenibu i trametynibu w analizowanej populacji przedstawiono na Ryc. 2., zgodnie z wyszukiwaniem przeprowadzonym w dniu 05.09.2018, na Ryc. 3, zgodnie z wyszukiwaniem aktualizacyjnym, przeprowadzonym w dniu 09.11.2018 roku oraz na Ryc. 4 zgodnie z wyszukiwaniem aktualizacyjnym, przeprowadzonym w dniu 08.05.2019 roku.

Badania skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej i docetakselu

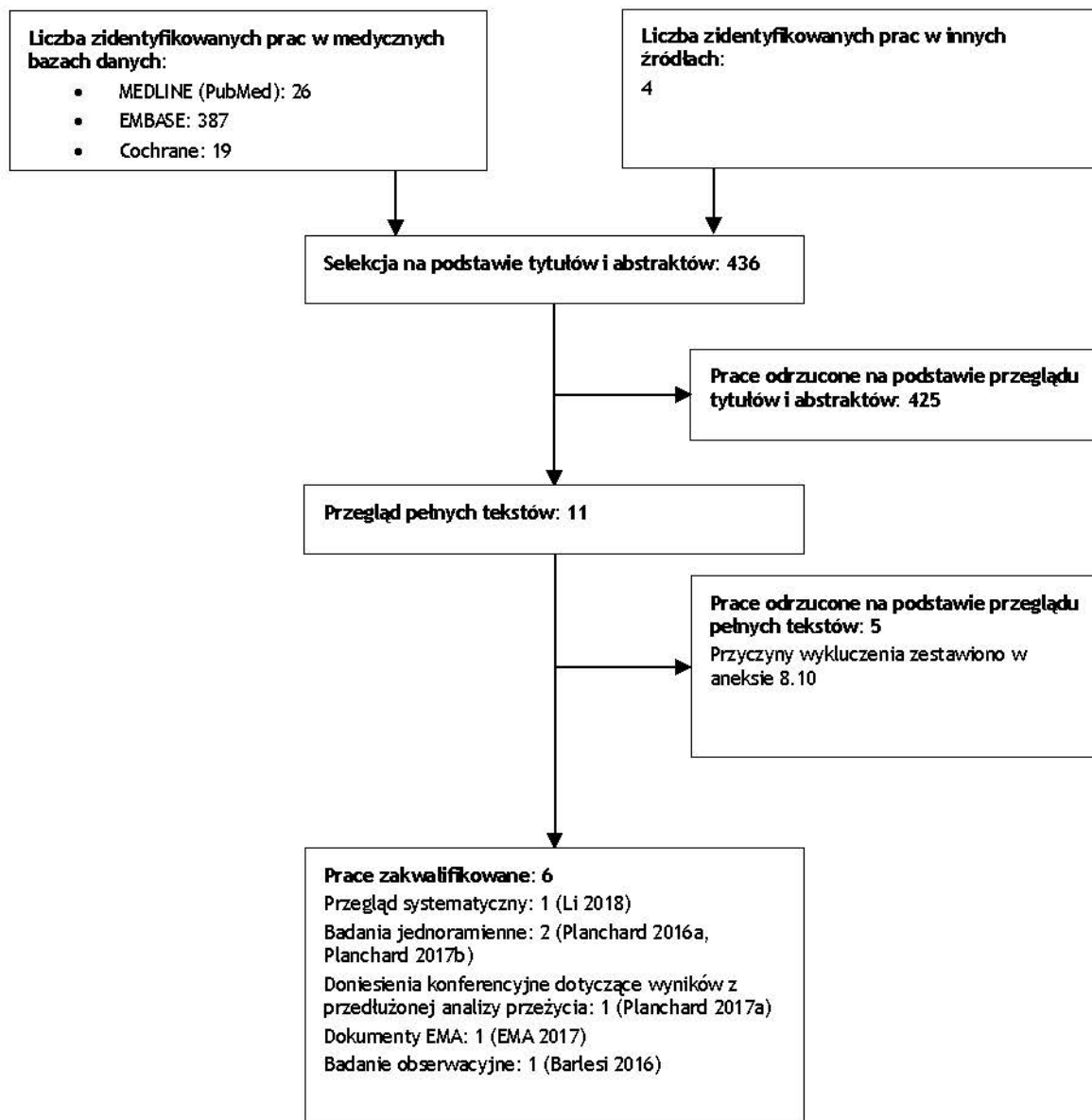
W dniu 19.09.2018 przeprowadzono wyszukiwanie badań dotyczących terapii docetakselem oraz badań dotyczących skuteczności BSC w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600. Proces wyszukiwania, oceny, selekcji oraz włączenia do analizy przeprowadzono analogicznie jak w przypadku badań dotyczących dabrafenibu i trametynibu. Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów w ocenianym wskazaniu.

W dniu 09.11.2018 przeprowadzono aktualizację przeglądu skuteczności BSC i docetakselu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów w ocenianym wskazaniu.

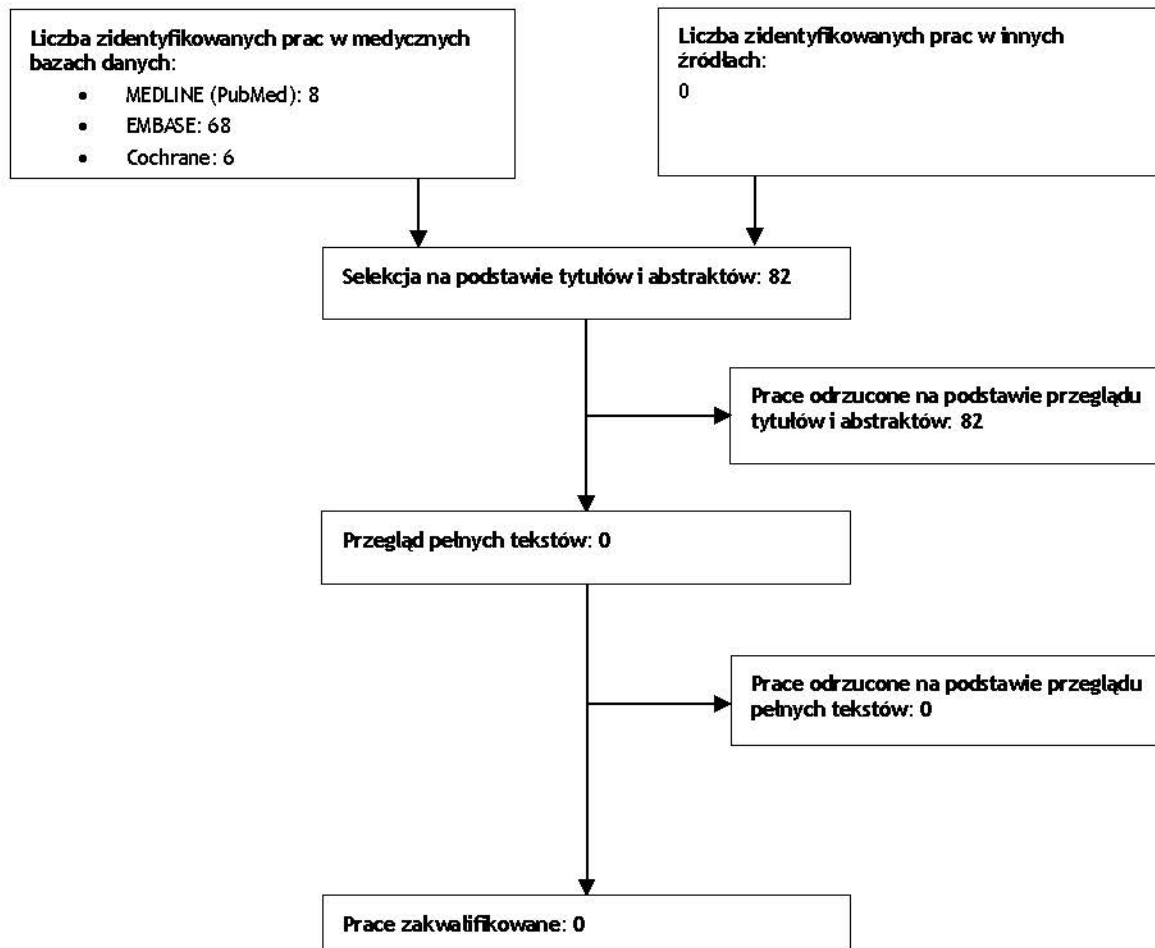
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań dotyczących terapii docetakselem, przeprowadzonych na dzień 19.09.2018 i zaktualizowanych dnia 09.11.2018 oraz 08.05.2019, przedstawiono na odpowiednio Ryc. 5, Ryc. 6 i Ryc. 7. a badań dotyczących najlepszej terapii podtrzymującej na Ryc. 8, Ryc. 9 i Ryc. 10.

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.8, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.10.

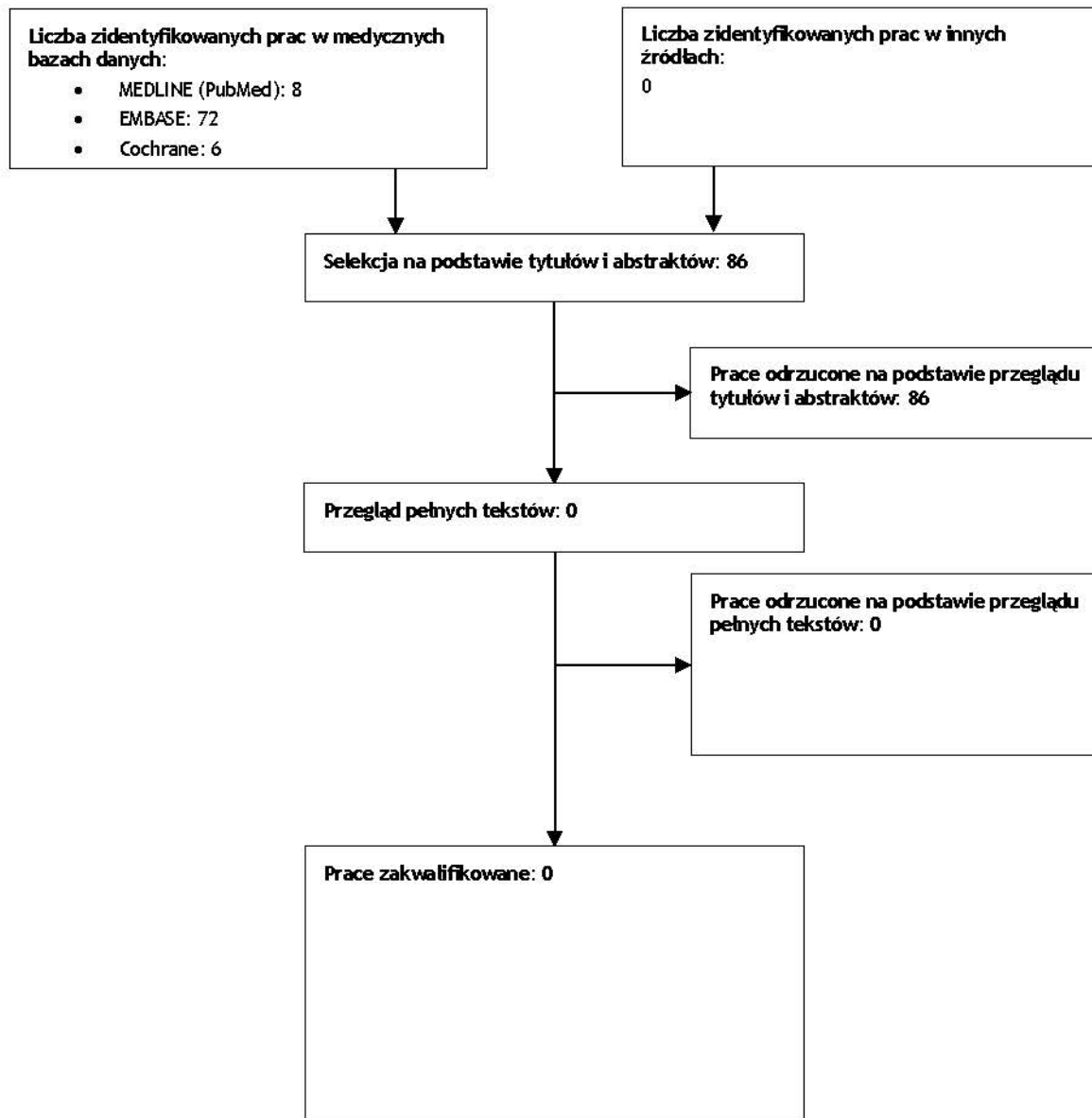
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - przegląd systematyczny z dnia 05.09.2018.



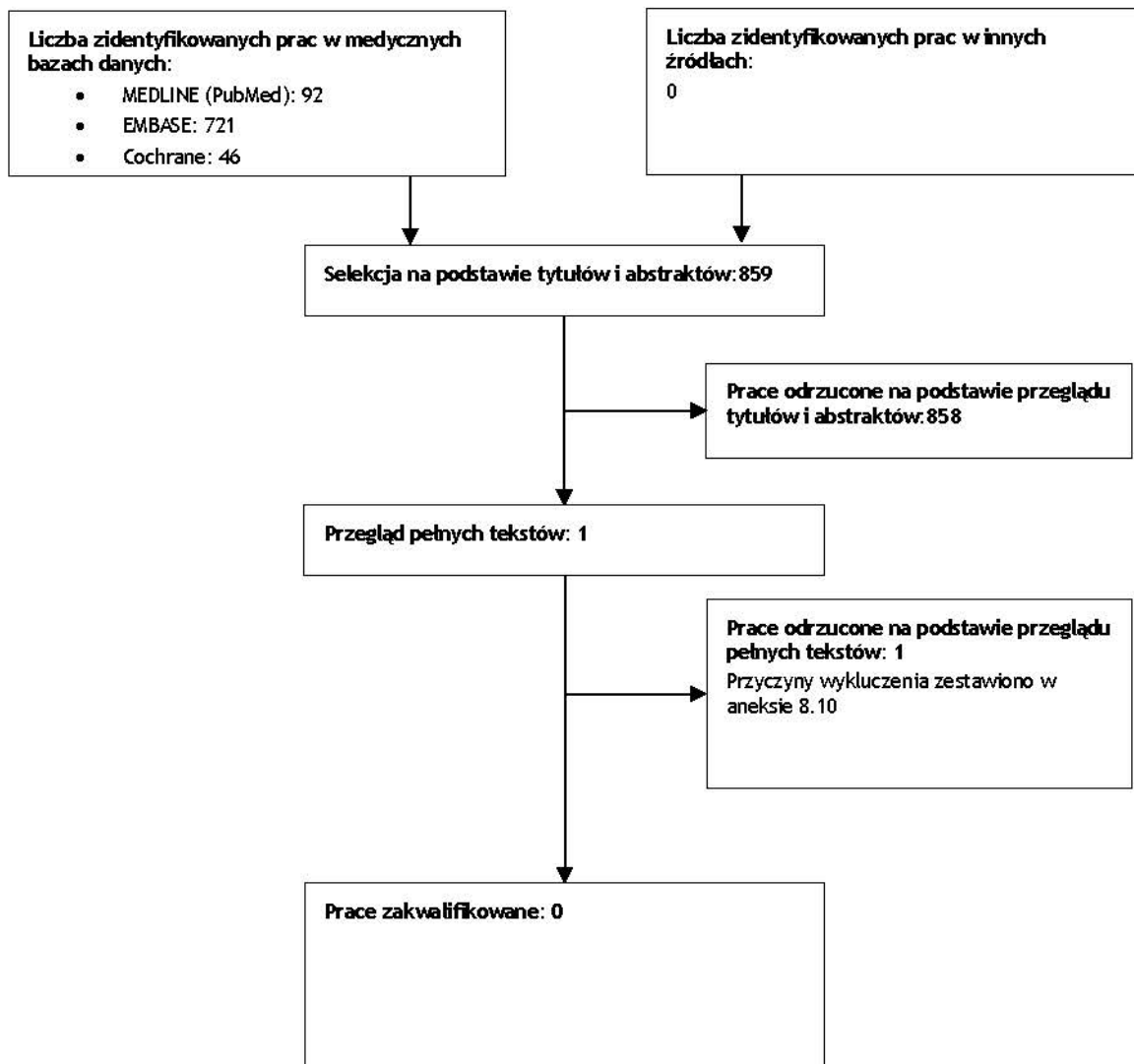
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 09.11.2018.



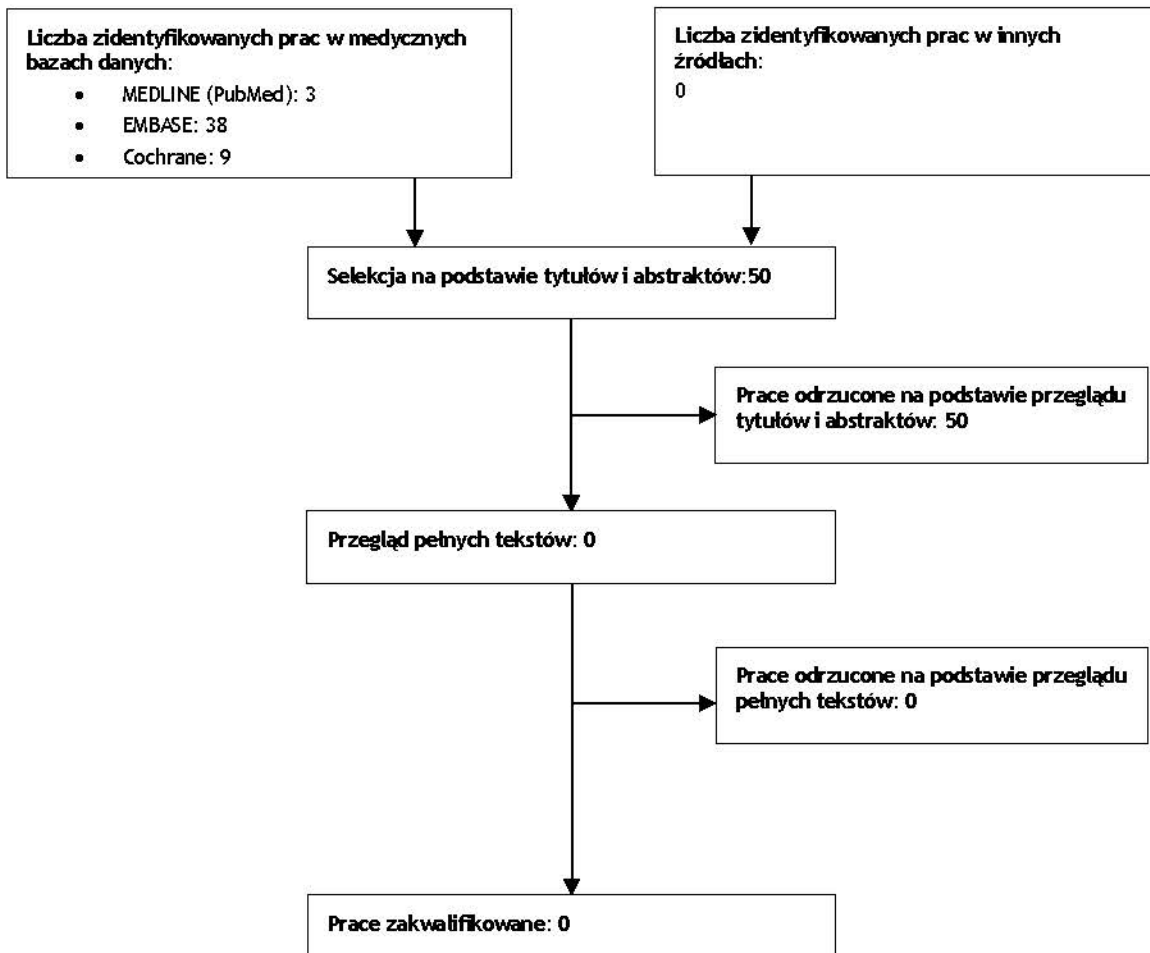
Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 08.05.2019.



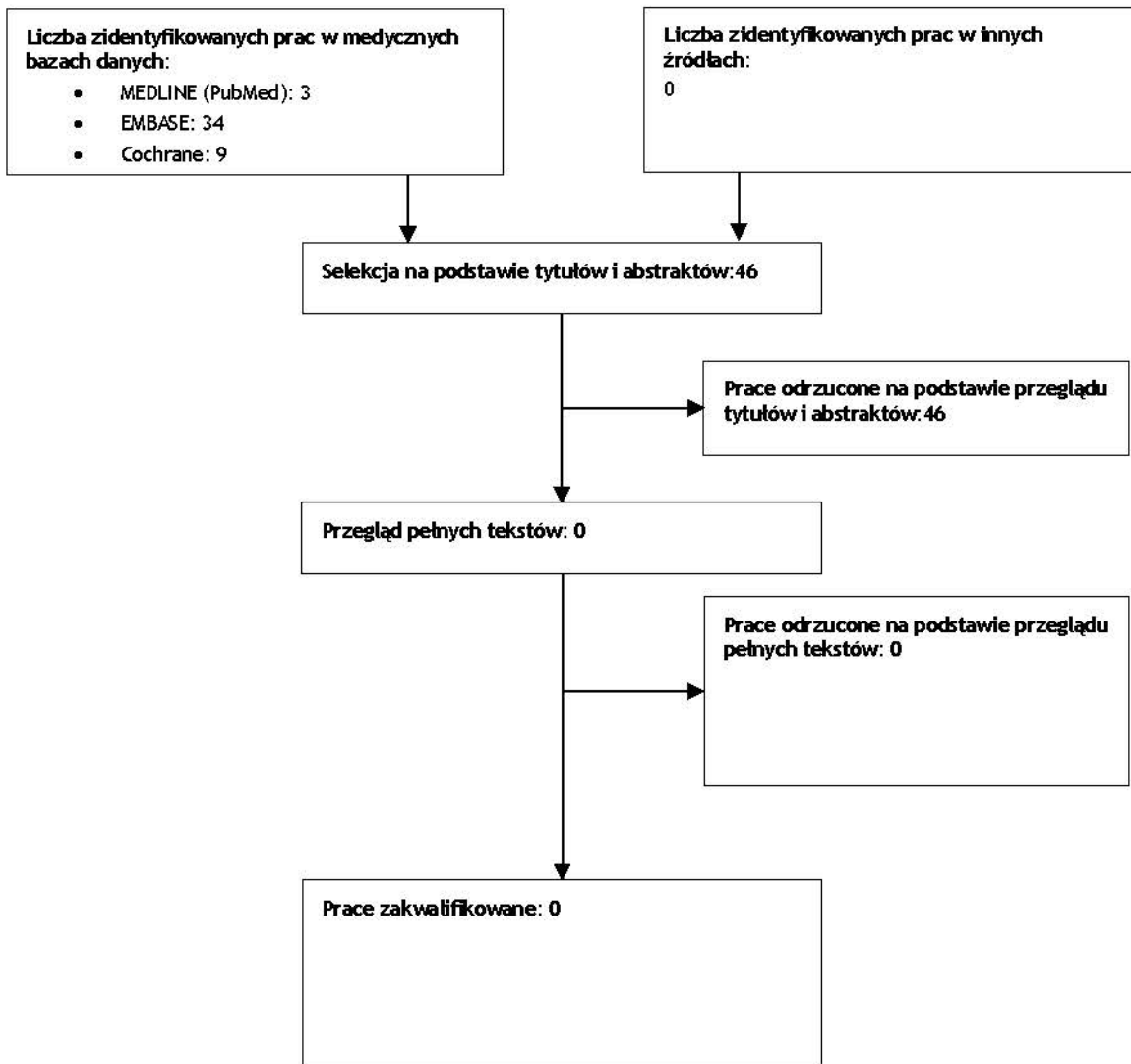
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - przegląd systematyczny z dnia 19.09.2018.



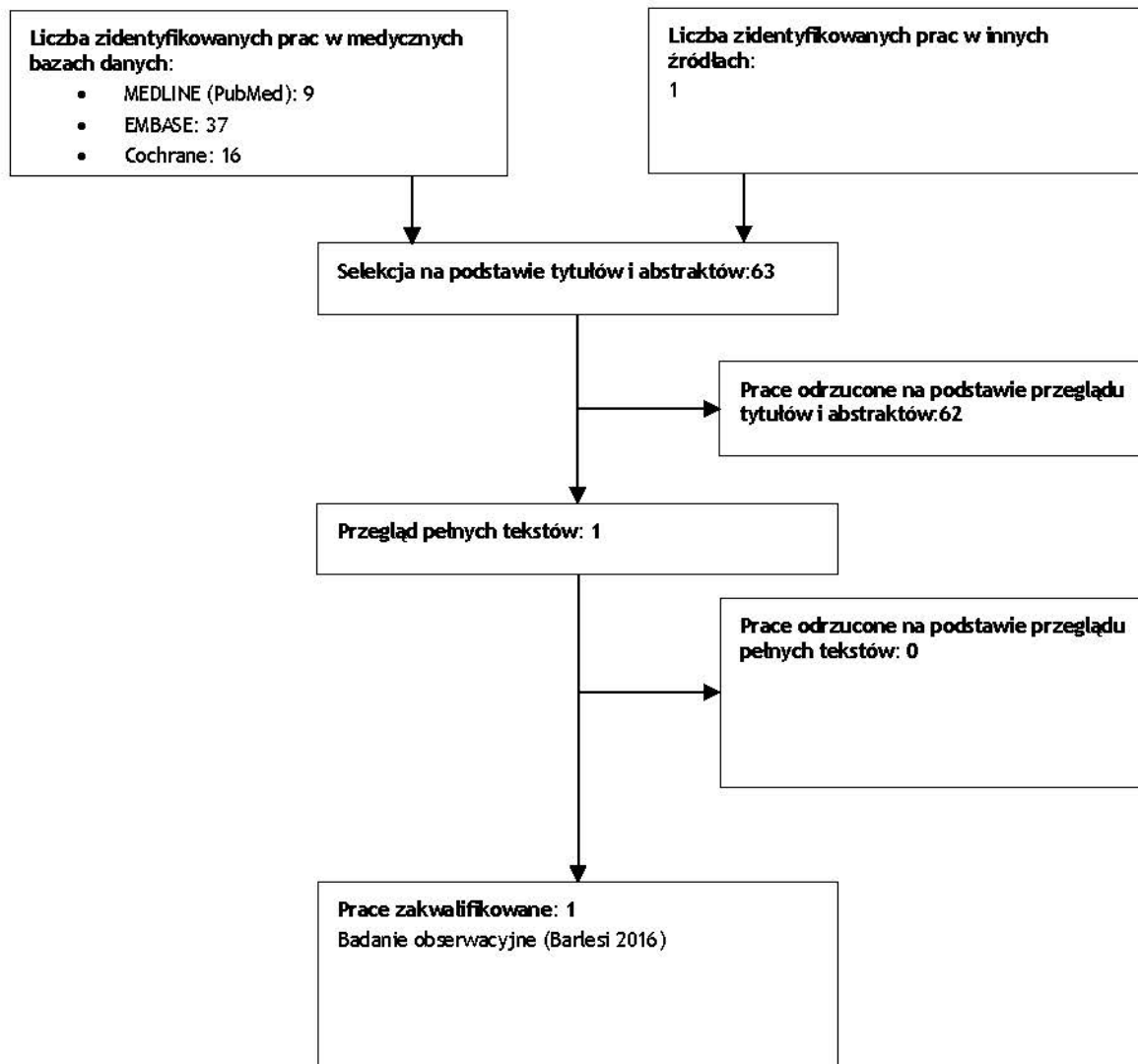
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 09.11.2018.



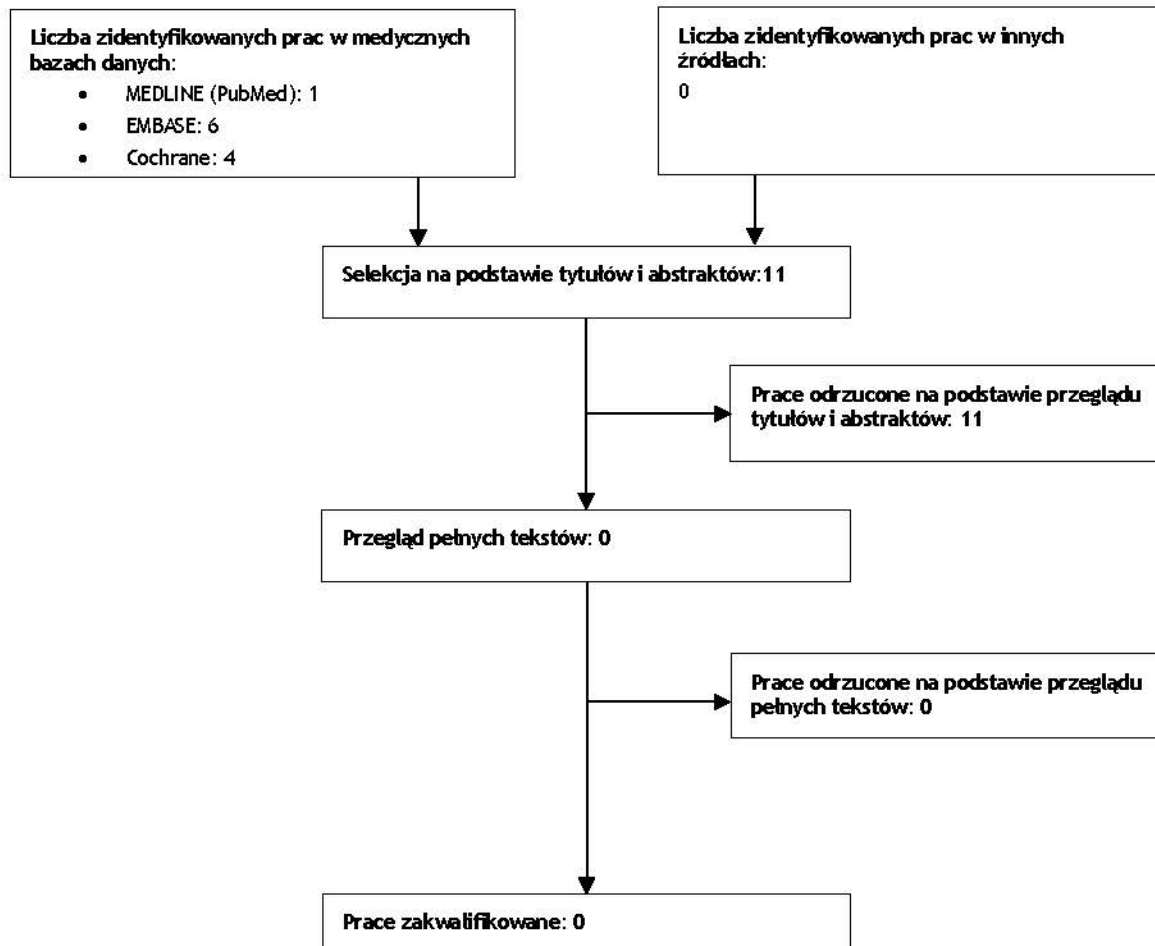
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 08.05.2019.



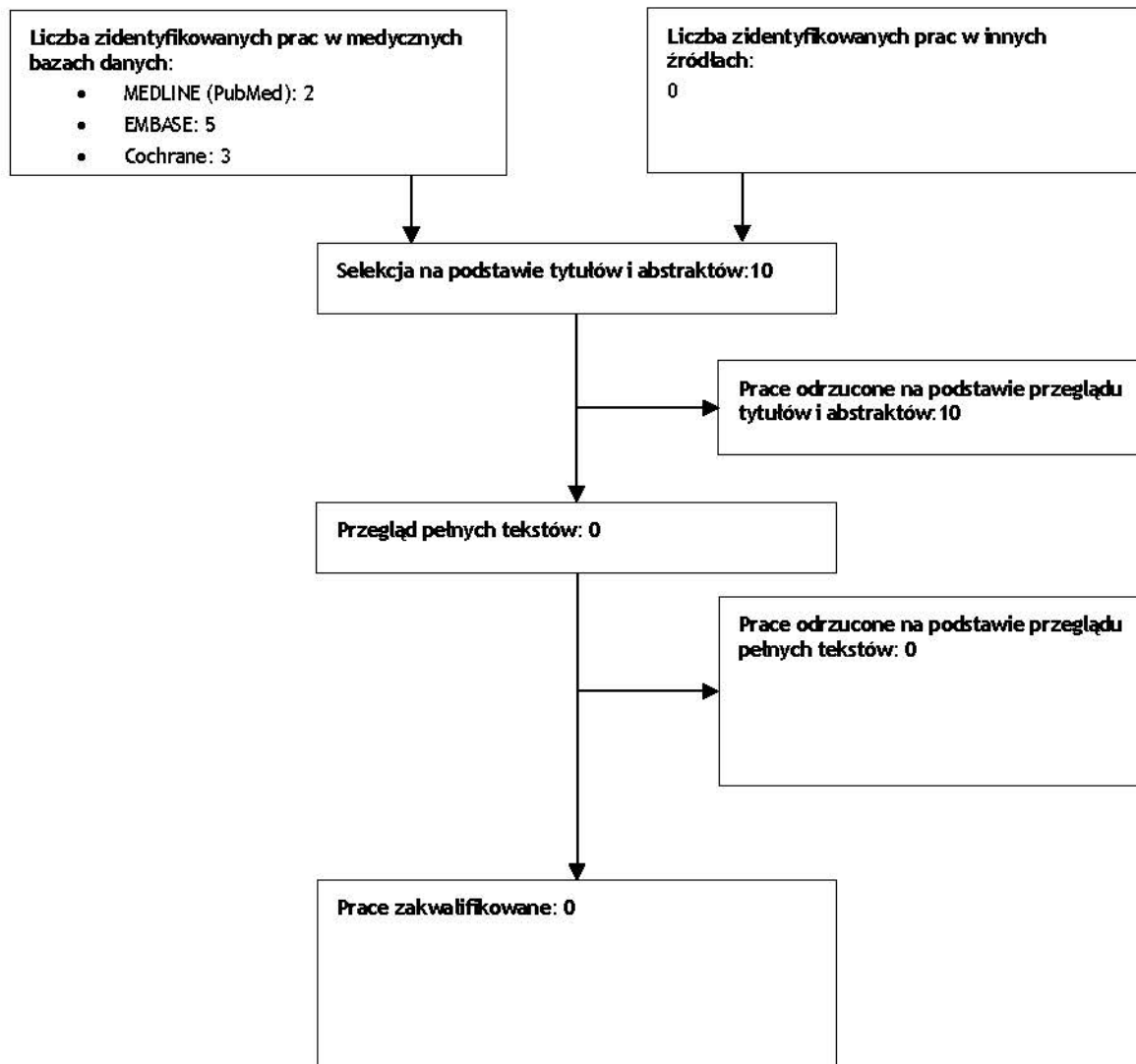
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA).



Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 09.11.2018.



Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją *BRAF* V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 08.05.2019.



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie jednoramienne BRF113928 (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01336634) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Badanie przeprowadzone było w trzech kohortach:

- Kohorta A, w której pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią podawano dabrafenib w monoterapii,
- Kohorta B, w której pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią podawano dabrafenib i trametynib,
- Kohorta C, w której pacjentom podawano dabrafenib i trametynib jako pierwszą linię leczenia.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano kohorty B oraz C. Wyniki każdej z kohort przedstawiono w oddzielnych publikacjach. Wyniki kohorty B przedstawiono w publikacji Planchard 2016a oraz Planchard 2017a, a wyniki kohorty C w publikacji Planchard 2017b.

Populację włączoną do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiło 36 pacjentów z kohorty C oraz 57 pacjentów zakwalifikowanych do kohorty B z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 odpowiednio bez wcześniejszego leczenia oraz po niepowodzeniu co najmniej jednej linii wcześniejszego leczenia chemioterapią.

W badaniach dabrafenib oraz trametynib podawany był w dawce zgodnej z ChPL tj. dabrafenib dwa razy dziennie po 150 mg, a trametynib raz dziennie w dawce 2 mg. Leki podawane były w ciągłych 21-dniowych cyklach do momentu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub śmierci pacjenta. W przypadku nadmiernej toksyczności dozwolone były przerwy w podawaniu leków lub redukcje dawek, jednak minimalna dawka nie powinna być niższa niż 50 mg dabrafenibu oraz 1 mg trametynibu. Po progresji pacjenci mogli kontynuować leczenie jeżeli wcześniej uzyskali potwierdzoną odpowiedź na leczenie zgodnie z RECIST v. 1.1 lub uzyskali stabilizację choroby trwającą co najmniej 12 tygodni oraz w opinii badacza pacjent mógł nadal uzyskać korzyść kliniczną (Tab. 9, Tab. 10).

Ocena choroby przeprowadzana była za pomocą tomografii komputerowej przed rozpoczęciem badania, a następnie co 6 tygodni. Po 36 tygodniu badania ocena choroby wykonywana była co 12 tygodni. Uzyskana odpowiedź na leczenie musiała zostać potwierdzona ponownym badaniem w przeciągu od 4 do 7 tygodni. Ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzana była co 3 tygodnie. Wszyscy pacjenci, którzy zostali wykluczeni z badania byli nadal obserwowani w celu określenia czasu przeżycia lub stosowanej terapii po zakończeniu badania. Wyniki wszystkich badań były oceniane przez badaczy oraz przez niezależną komisję.

Do oceny odpowiedzi na leczenie wykorzystano kryteria RECIST v. 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; aneks 8.6).

Do momentu, w którym zakończono zbieranie danych do publikacji Planchard 2016a tj. do 7 października 2015 roku 21 z 57 (37%) pacjentów nadal przyjmowało terapię. Po progresji 15 (27%) pacjentów przyjmowało chemioterapię. W przypadku badania Planchard 2017b w momencie zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej tj. 28 kwietnia 2017 roku 11 z 36 (31%) pacjentów nadal przyjmowało terapię. W tabeli Tab. 11 przedstawiono szczegółowe informacje o pacjentach, którzy nie ukończyli badania.

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii chemioterapią.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Planchard 2016a Planchard 2017a	30 ośrodków z Europy, Azji oraz Stanów Zjednoczonych	57	Mediana 11,6 (IQR 8,8-15,2) miesiąca. Zaktualizowane wyniki: mediana 16,2 miesiąca; średnia 13,8 miesiąca.	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią (kohorta B z badania)	Doustnie: dabrafenib (2x 150mg) + trametynib (2mg 1x)	Brak	8 (14%)	Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy
Planchard 2017b	19 ośrodków z Europy, Azji oraz Stanów Zjednoczonych	36	Mediana 15,6 (IQR 7,8-22,0) miesiąca.	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 bez wcześniejszego leczenia chemioterapią (kohorta C z badania)	Doustnie: dabrafenib (2x 150mg) + trametynib (2mg 1x)	Brak	11 (31%)	Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii chemioterapią – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Planchard 2016a Planchard 2017a	IIId	Opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	ITT	GlaxoSmithKline
Planchard 2017b	IIId	Opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	ITT	GlaxoSmithKline

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 5)

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia/badania Planchard 2016a i Planchard 2017b.

Powód przerwania leczenia/przerwania udziału w badaniu	Planchard 2016a (N = 57)	Planchard 2017b (N = 36)
Progresja choroby	28 (49%)	14 (39%)
Zdarzenia niepożądane	7 (12%)	8 (22%)
Wycofanie zgody	1 (2%)	1 (3%)
Decyzja badaczy	-	2 (6%)

Do analizy skuteczności komparatorów włączono badanie Barlesi 2016. Było to francuskie badanie - poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB; Tab. 5), w którym przez jeden rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013) zbierano informacje o pacjentach, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie przeprowadzono badanie w kierunku określenia występującej mutacji w jednym z 28 certyfikowanych ośrodków badań genetycznych. Ocenę przeprowadzono w kierunku sześciu mutacji: EGFR, ALK, HER2, KRAS, *BRAF*, PIK3CA. Autorzy publikacji zaznaczają, że badanie zostało przeprowadzone w dużej liczbie ośrodków przez około 3800 klinicystów. Ze względu na to autorzy musieli zaakceptować fakt, iż część danych jest niepełna. Z tego powodu przy każdym zaprezentowanym wyniku z publikacji Barlesi 2016 podana zostanie również liczba pacjentów, której dany wynik dotyczy.

Do niniejszej analizy włączono wyniki pacjentów, u których wykryto mutację *BRAF*. W badaniu Barlesi 2016 wykorzystano dane dotyczące 18 679 analiz molekularnych przeprowadzonych w kierunku ww. mutacji, pochodzących od 17 664 pacjentów. Dane dotyczące mutacji *BRAF* były dostępne z 13 906 analiz, wśród których mutację *BRAF* odnaleziono u 262 pacjentów (1,88%). Po wykonanym badaniu genetycznym pacjenci byli leczeni przez lokalny multidyscyplinarny zespół w oparciu o najnowsze wytyczne postępowania (Barlesi 2016).

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,

- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W poniższej tabeli (Tab. 12) ocenie poddano włączone do analizy jednoramienne badania Planchard 2016a i Planchard 2017b. Uzyskały one siedem punktów na osiem możliwych do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za to, że w opisie badania brakowało przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów. Może być to spowodowane małą liczebnością populacji biorącej udział w badaniu.

Tab. 12. Ocena jakości badań jednoramiennych Planchard 2016a i Planchard 2017b wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie*
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

*Spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu.

Jakość badania nierandomizowanego, ale z grupą kontrolną, została oceniona przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). W ocenie uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych (patrz aneks 8.4).

Badanie Barlesi 2016 było poprawnie zaprojektowanym prospektywnym badaniem kohortowym z równoczesową grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB). Badanie oceniono skalą NOS dla badania kohortowego (8.4.1). Włączone badania charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8 punktów na 9 możliwych (Tab. 13). Obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia oceniających. Autorzy publikacji zaznaczają, że badanie zostało przeprowadzone w dużej liczbie ośrodków (28) przez około 3800 klinicystów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ze względu na to autorzy musieli zaakceptować fakt, iż część danych była niepełna. Z tego powodu efekty leczenia dla każdej z grup oszacowane są tylko dla tej populacji, dla której dostępne były pełne dane (Tab. 14).

Tab. 13. Jakość badania kohortowego Barlesi 2016 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Pytanie	Barlesi 2016	
Dobór pacjentów 1.	A *	Reprezentatywna grupa pacjentów, odzwierciedlająca częstość mutacji u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
Dobór pacjentów 2.	A *	Dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.
Dobór pacjentów 3.	A *	Wiarygodna dokumentacja medyczna.
Dobór pacjentów 4.	A *	Tak.
Czynniki zakłócające 1.	A * B *	Grupy zbliżone pod względem stopnia zaawansowania nowotworu, stanu sprawności wg. ECOG, typu histologicznego nowotworu.
Ocena efektów zdrowotnych 1.	D -	Ocena lekarska, ale bez zaślepienia co do leku.
Ocena efektów zdrowotnych 2.	A *	Tak. Badanie trwało rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013)
Ocena efektów zdrowotnych 3.	B *	Odsetek pacjentów z mutacją BRAF, u których oceniano efekty I i II linii leczenia wyniósł odpowiednio 63% i 46%. Przy każdym zaprezentowanym wyniku w publikacji Barlesi 2016 podawano liczbę pacjentów, której dany wynik dotyczy.

Tab. 14. Podsumowanie oceny Jakości badania Barlesi 2016 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Badanie	Dobór pacjentów	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych
Barlesi 2016	****	**	**

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania Planchard 2016a kwalifikowano dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium z obecną potwierdzoną mutacją *BRAF* V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią. Zakwalifikowani pacjenci musieli mieć status ECOG nie wyższy niż 2 oraz przewidywaną długość przeżycia co najmniej 3 miesiące. Pacjenci musieli zostać zbadani na obecność mutacji EGFR oraz ALK, a w przypadku obecności którejs z tych mutacji, musieli wcześniej zostać poddani terapii inhibitorami EGFR lub ALK. Pacjenci nie mogli wcześniej przejść innego leczenia inhibitorami *BRAF* lub MEK. W ciągu ostatnich 14 dni nie mogli przyjmować żadnej innej terapii systemowej ani brać udziału w innym badaniu leków onkologicznych. Niedozwolona była również obecność zmian w mózgu chyba, że zmiany te były bezobjawowe, małe (mniejsze niż 1 cm) oraz nie poddawane wcześniejszemu leczeniu. Wykluczone były również kobiety w ciąży, pacjenci z WZW B lub C, śródmiąższową chorobą płuc, zapaleniem płuc, zamknięciem żyły siatkówki oraz obciążeni ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z badania Planchard 2017b były niemal analogiczne jak wymieniono powyżej. Różne było podejście do wcześniejszego leczenia chemioterapią - w badaniu Planchard 2017b było niedozwolone. W Tab. 15 przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Planchard 2016a.

Tab. 15. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Planchard 2016a.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Planchard 2016a	<ul style="list-style-type: none"> • osoby w wieku powyżej 18 lat z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium z obecną potwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600; • udokumentowana progresja po przynajmniej jednej linii chemioterapii opartej na związkach platyny; • nie więcej niż trzy wcześniejsze linie systemowego leczenia; • zmiana mierzalna według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v 1.1; • status ECOG 0-2; • szacowana długość przeżycia co najmniej 3 miesiące; • brak wcześniejszego leczenia inhibitorami <i>BRAF</i> lub MEK; • brak wcześniej leczonych, objawowych oraz dużych (powyżej 1 cm) zmian w mózgu; • dostarczenie próbek guzów; • prawidłowe wyniki laboratoryjne; • test na obecność mutacji EGFR oraz ALK, a w przypadku obecności mutacji wcześniejsze leczenie odpowiednimi inhibitorami. 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia systemowa lub udział w innych badaniach leków przeciwnowotworowych w ciągu ostatnich 14 dni; • kobiety w ciąży; • pacjenci zarażeni WZW B lub C; • ryzyko sercowo-naczyniowe; • śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, zamknięcie żyły siatkówki.
Planchard 2017b	<ul style="list-style-type: none"> • osoby w wieku powyżej 18 lat z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium z obecną potwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600; • brak wcześniejszego leczenia systematycznego; • zmiana mierzalna według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v 1.1; • status ECOG 0-2; • szacowana długość przeżycia co najmniej 3 miesiące; • dostarczenie próbek guzów; • prawidłowe wyniki laboratoryjne; • test na obecność mutacji EGFR oraz ALK, a w przypadku obecności mutacji możliwe było dodatkowe leczenie odpowiednimi inhibitorami. 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia systemowa lub udział w innych badaniach leków przeciwnowotworowych; • kobiety w ciąży; • pacjenci zarażeni WZW B lub C; • ryzyko sercowo-naczyniowe; • śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, zamknięcie żyły siatkówki.

Do badania kohortowego Barlesi 2016 kwalifikowano wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz u których możliwe było, ze względów klinicznych, przeprowadzenie badania genetycznego w czasie prowadzenia badania tj. od kwietnia 2012 roku do kwietnia 2013 roku. Pacjenci z mniej zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca lub pacjenci z innym typem nowotworu (np. mieszany typ histologiczny, osoby nigdy niepalące) mogli być zakwalifikowani do badania po wyrażeniu zgody przez lokalny multidyscyplinarny zespół klinicystów.

4.2.1.4 Opis populacji

Populacja w badaniu Planchard 2016a była zrównoważona pod względem płci (51% stanowili mężczyźni), z kolei w badaniu Planchard 2017b zakwalifikowano więcej kobiet (mężczyźni stanowili 39%). Mediana wieku uczestników obu kohort badania była podobna i wynosiła 64 oraz 67 lat. Większość uczestników była rasy białej (83-86%). W obu badaniach większość pacjentów (91% oraz 97%) w momencie przystąpienia do leczenia znajdowała się w dobrym stanie ogólnym (status ECOG 0-1), w tym 30% oraz 36% znajdowało się w bardzo dobrym stanie ogólnym ECOG 0. Wśród uczestników 28% nigdy nie paliło papierosów, a 58-61% w przeszłości paliło papierosy. W badaniu Planchard 2016a więcej niż jedną wcześniejszą terapię systemową przeszło 19 osób (33%), a pozostała część populacji (38 osób, 67%) przeszła jedną wcześniejszą linię leczenia. Z kolei w badaniu Planchard 2017b żaden z pacjentów nie przechodził wcześniejszego leczenia systemowego. W Tab. 16 przedstawiono charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach Planchard 2016a i Planchard 2017b.

Tab. 16. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniach Planchard 2016a i Planchard 2017b.

Analizowana cecha	Planchard 2016a (N = 57)	Planchard 2017b (N = 36)
Płeć męska, n (%)	29 (51%)	14 (39%)
Wiek, mediana (IQR)	64 (58-71)	67 (62-74)
Rasa biała, n (%)	49 (86%)	30 (83%)
Status ECOG, n (%):		
0	17 (30%)	13 (36%)
1	35 (61%)	22 (61%)
2	5 (9%)	1 (3%)
Historia używania tytoniu, n (%):		
Nigdy nie palił	16 (28%)	10 (28%)
Aktualnie pali	6 (11%)	5 (14%)
Były palacz	35 (61%)	21 (58%)
Wcześniejsze linie leczenia systemowego, n (%):		
Jedna	38 (67%)	0
Więcej niż jedna	19 (33%)	0

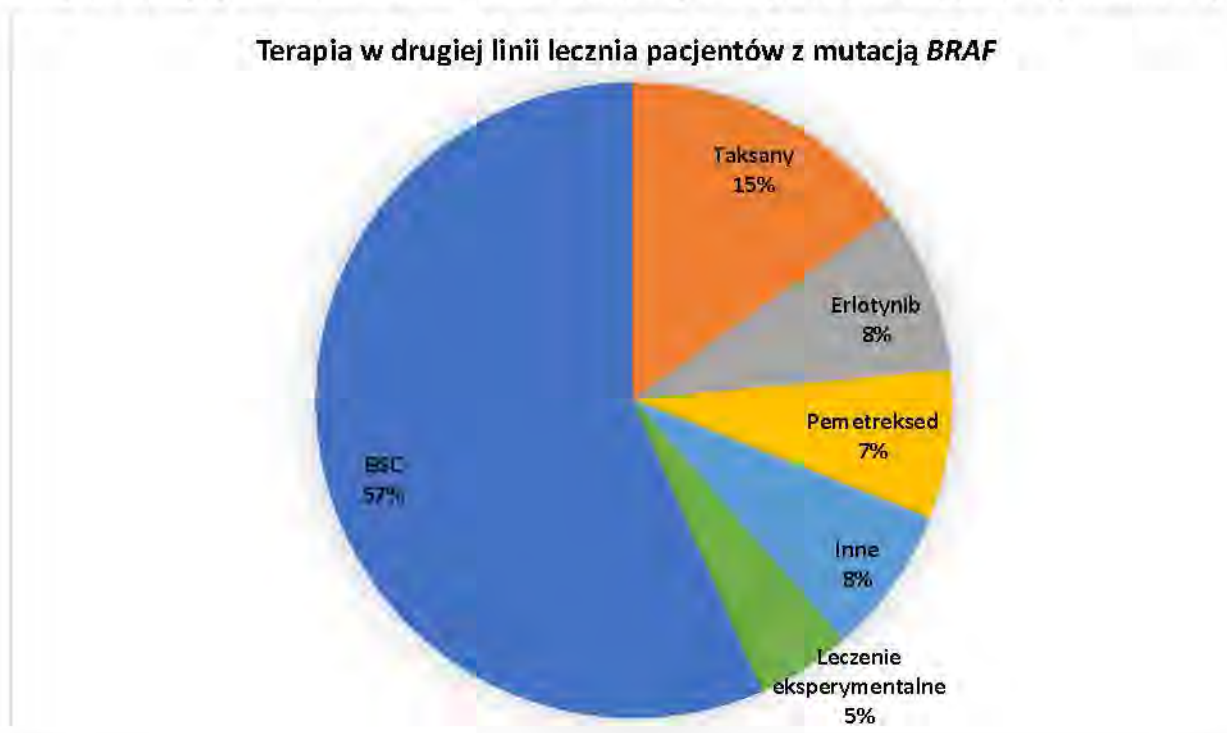
W badaniu Barlesi 2016 mutację *BRAF* odnaleziono u 262 (1,88%) spośród 13 906 osób, których dostępne były wyniki analiz genetycznych w kierunku mutacji *BRAF*. Wśród pacjentów z mutacją *BRAF* 143 osoby (86%) były w stadium III lub IV rozwoju nowotworu lub doznało nawrotu choroby (Tab. 17).

Dane dotyczące linii leczenia były dostępne dla 230 pacjentów z mutacją *BRAF*. Informacje dotyczące zastosowanego leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia pochodziły od odpowiednio 146 i 106 pacjentów. Pacjenci leczeni w pierwszej linii terapii przyjmowali: najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbynie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Terapie stosowane w pierwszej linii leczenia u pacjentów z mutacją *BRAF* przedstawiono na Ryc. 11. Wśród 106 osób leczonych w drugiej linii leczenia 60 osób (57%) stosowało jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), 16 osób (15%) przyjmowało taksany (np. do których zalicza się docetaksel), a pozostałym podawano inne leczenie takie jak pemetreksed czy erlotynib lub proponowano udział w badaniach klinicznych (Ryc. 12).

Ryc. 11. Odsetek pacjentów biorących udział w badaniu Barlesi 2016 stosujących poszczególne terapie w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*. (Barlesi 2016)



Ryc. 12. Odsetek pacjentów biorących udział w badaniu Barlesi 2016 stosujących poszczególne terapie w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*. (Barlesi 2016)



Tab. 17. Opis populacji biorącej udział w badaniu Barlesi 2016 z wyszczególnieniem opisu populacji z mutacją *BRAF* (Barlesi 2016).

Analizowana cecha	Populacja z mutacją <i>BRAF</i>	Populacja całkowita
Płeć, męska n/N (%)	160/261 (61%)	11 346/17 664 (65%)
Wiek, mediana	65,9	64,5
Rasa inna niż azjatycka, n/N (%)	150/150 (100%)	7254/7350 (99%)
Status ECOG, n/N (%)		
0 lub 1	109/147 (74%)	5607/7817 (72%)
2 lub wyżej	38/147 (26%)	2210/7817 (28%)
Występowanie nowotworu w rodzinie, n/N (%)	19/158 (12%)	961/7848 (12%)
Historia używania tytoniu, n/N (%)		
Nigdy nie palił	41/164 (25%)	1619/8619 (19%)
Aktualnie pali	60/164 (37%)	3403/8619 (39%)
Były palacz	63/164 (38%)	3597/8619 (42%)
Stadium nowotworu wg. TNM, n/N (%)		
1 lub 2	23/166 (14%)	1392/8637 (16%)
3 lub 4 lub nawrót	143/166 (86%)	7245/8637 (84%)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W badaniu Planchard 2016a pierwszorzędnym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response*, ORR) definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial*

response, PR) odpowiedzią na leczenie według RECIST v. 1.1. Opis skali RECIST v. 1.1 przedstawiony został w aneksie 8.6.

Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu Planchard 2016a było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Definicje drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 18.

Punkty końcowe w badaniu Planchard 2017b był analogiczne jak w badaniu Planchard 2016a.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Barlesi 2016 była ocena częstości występowania poszczególnych mutacji genetycznych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Drugorzędowym celem badania Barlesi 2016 była ocena możliwości wykorzystania danych dotyczących mutacji w celu wyboru najlepszej terapii przez lekarza prowadzącego, a następnie ocena wyników terapii poprzez pomiar PFS oraz OS.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych z badania Planchard 2016a i Planchard 2017b.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Planchard 2016a	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie według RECIST 1.1. 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a pierwszymi objawami progresji choroby lub śmiercią, czas trwania odpowiedzi definiowany jako czas pomiędzy pierwszą potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową), a pierwszą potwierdzoną progresją choroby lub śmiercią, ogólne przeżycie definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a śmiercią z dowolnej przyczyny, bezpieczeństwo terapii.
Planchard 2017b	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie według RECIST 1.1. 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a pierwszymi objawami progresji choroby lub śmiercią, czas trwania odpowiedzi definiowany jako czas pomiędzy pierwszą potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową), a pierwszą potwierdzoną progresją choroby lub śmiercią, ogólne przeżycie definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a śmiercią z dowolnej przyczyny, bezpieczeństwo terapii.

4.2.2 Analiza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*600 w pierwszej linii leczenia oceniano na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy Planchard 2017b. Wyniki oceniane były zarówno przez badaczy jak i przez niezależną komisję. Data zakończenia zbierania wyników do publikacji pełnotekstowej to 28 kwiecień 2017 roku.

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią oceniano na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy Planchard 2016a. Wyniki oceniane były zarówno przez badaczy jak i przez niezależną komisję. Datą, w której zakończono zbieranie wyników do publikacji pełnotekstowej był 7 października 2015 roku. W kolejnych podrozdziałach przedstawione zostaną wyniki zarówno w ocenie badaczy jak i niezależnej komisji dla każdego z punktów końcowych. Dodatkowo przedstawione zostaną zaktualizowane wyniki z dłuższego okresu obserwacji pochodzące z raportu EMA (EMA 2017), abstraktu konferencyjnego (Planchard 2017a). Data zakończenia zbierania zaktualizowanych wyników to 8 sierpień 2016 roku.

4.2.2.1 Ogólna odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response*, *ORR*) definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (ang. *complete response*, *CR*) lub częściową (ang. *partial response*, *PR*) odpowiedzią na leczenie według RECIST v 1.1 była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach Planchard 2016a i Planchard 2017b.

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca). Ogólną odpowiedź na leczenie w badaniu Planchard 2017b osiągnęło 64% (95% CI: 46-79%; 23 osoby) pacjentów, zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Niewielka różnica w ocenie badaczy i niezależnej komisji pojawiła się w przypadku stopnia kontroli choroby (ang. *disease control rate*, *DCR*). W ocenie badaczy *DCR* wyniósł 75% (95% CI: 58-88%; 27 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 72% (95% CI: 55-86%; 26 osób).

Mediana czasu trwania leczenia dabrafenibem wyniosła 9 miesięcy (IQR: 3,14-20,53 miesiąca), a trametynibem - 9,5 miesiąca (IQR: 3,15-19,29 miesiąca). 39% oraz 42% pacjentów (odpowiednio 14 z 36 oraz 15 z 36 pacjentów) przyjmowało terapię odpowiednio dabrafenibem i trametynibem powyżej 12 miesięcy. 31% (11 pacjentów) przyjmowało terapię do momentu zakończenia zbierania danych do publikacji Planchard 2017b.

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*600 zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem stosowaną w pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu Planchard 2017b.

Punkt końcowy	Ocena badaczy			Ocena niezależnej komisji		
	n	N	%	n	N	%
Ogólna odpowiedź (ORR) przy medianie czasu obserwacji pacjentów 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca)*	23	36	64%	23	36	64%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2	36	6%	2	36	6%
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	21	36	58%	21	36	58%
Stabilizacja choroby	4	36	11%	3	36	8%
Progresja choroby	5	36	14%	7	36	19%
Brak możliwości oceny (ang. <i>non evaluable</i>)	4	36	11%	3	36	8%
Stopień kontroli choroby (DCR)*	27	36	75%	26	36	72%

* na podstawie publikacji Planchard 2017b

Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). Ogólną odpowiedź na leczenie w badaniu Planchard 2016a osiągnęło 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) pacjentów, zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Niewielka różnica w ocenie badaczy i niezależnej komisji pojawiła się w przypadku stopnia kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR). W ocenie badaczy DCR wyniósł 78,9% (95% CI: 66,1-88,6%; 45 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 75,4% (95% CI: 62,2-85,9%; 43 osoby).

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której ORR w ocenie badaczy osiągnął poziom 66,7% (95% CI: 52,9-78,6%; 38 pacjentów), a w ocenie niezależnej komisji - 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 pacjentów) (Planchard 2017a, EMA 2017).

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*600 w zestawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem stosowaną w drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu Planchard 2016a.

Punkt końcowy	Ocena badaczy			Ocena niezależnej komisji		
	n	N	%	n	N	%
Ogólna odpowiedź (ORR) przy medianie czasu obserwacji pacjentów 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca)*	36	57	63,2%	36	57	63,2%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2	57	3,5%	0	57	0,0%
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	34	57	59,6%	36	57	63,2%
Stabilizacja choroby	9	57	15,8%	4	57	7,0%
Progresja choroby	7	57	12,3%	8	57	14,0%
Nieokreślona odpowiedź na leczenie (non-CR/non-PD)	0	57	0,0%	3	57	5,3%
Brak możliwości oceny (ang. <i>non evaluable</i>)	5	57	8,8%	6	57	10,5%
Ogólna odpowiedź (ORR) przy medianie czasu obserwacji 16,2 miesiąca (IQR: bd)**	38	57	66,7%	36	57	63,2%
Stopień kontroli choroby (DCR)*	45	57	78,9%	43	57	75,4%
* na podstawie publikacji Planchard 2016a						
** na podstawie abstraktu konferencyjnego Planchard 2017a i raportu EMA 2017						

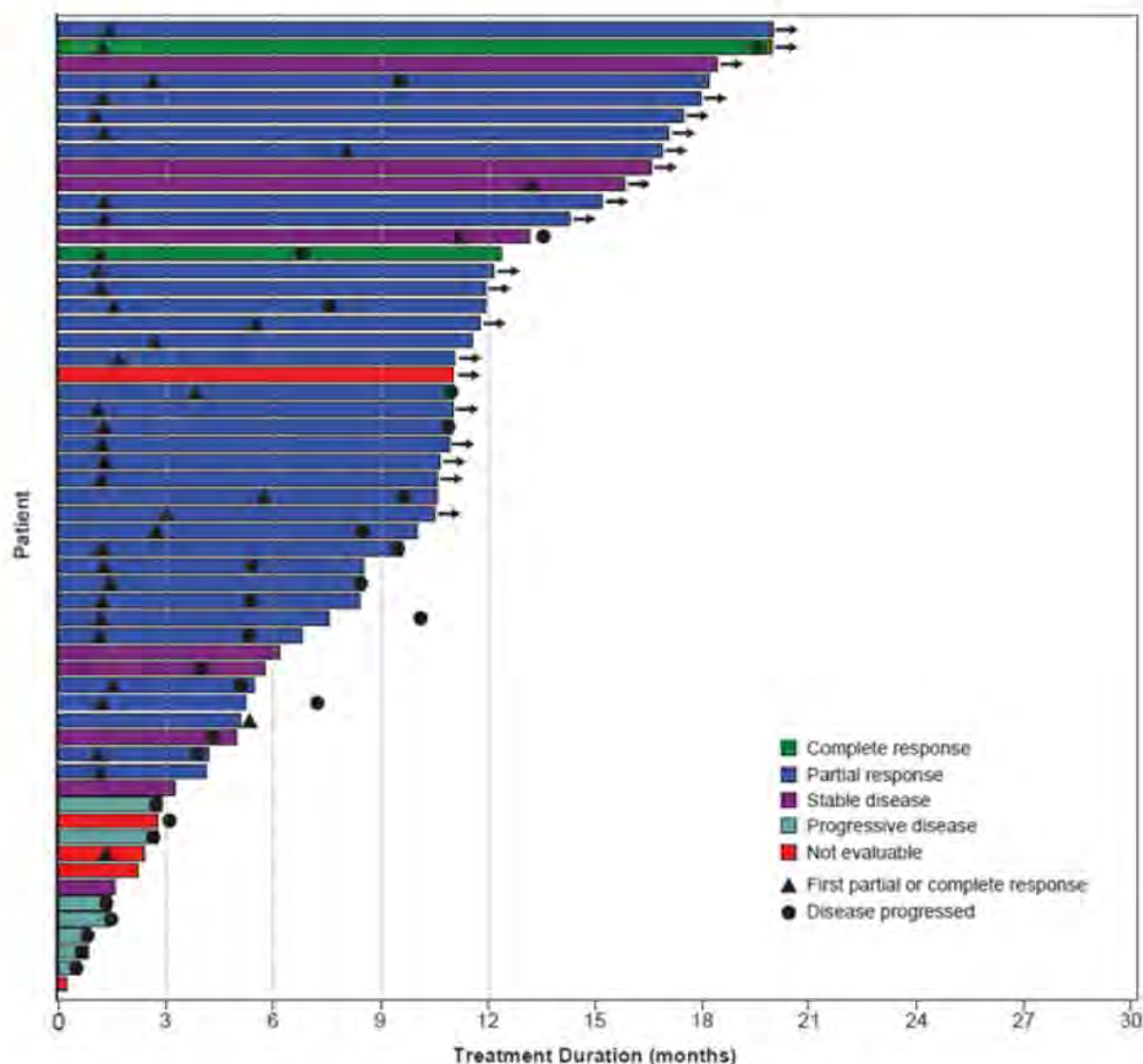
Mediana czasu trwania leczenia dabrafenibem i trametynibem wyniosła 10,6 miesiąca (IQR: 4,2-12,2 miesiąca). 30% pacjentów (17 z 57) przyjmowało terapię skojarzoną powyżej 12 miesięcy, a 13 z nich przyjmowało terapię do momentu zakończenia zbierania danych do publikacji Planchard 2016a. Wśród wszystkich pacjentów w momencie zakończenia zbierania danych do publikacji terapię przyjmowało 21 osób (37%) (Ryc. 13).

Na Ryc. 13 przedstawiono czas trwania terapii u poszczególnych pacjentów. Kolor słupka oznacza najlepszą osiągniętą przez danego pacjenta odpowiedź w ocenie badaczy:

- zielony - całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- niebieski - częściowa odpowiedź na leczenie (PR),
- purpurowy - stabilizacja choroby,
- patynowy - progresja choroby,
- czerwony - brak możliwości oceny.

Natomiast figury geometryczne zaznaczone na wykresie oznaczają moment, w którym nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź (trójkąt) lub progresja choroby (koło). Strzałka oznacza, że dany pacjent nadal przyjmuje terapię.

Ryc. 13. Czas trwania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u poszczególnych pacjentów. Źródło: Planchard 2016a.



4.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji

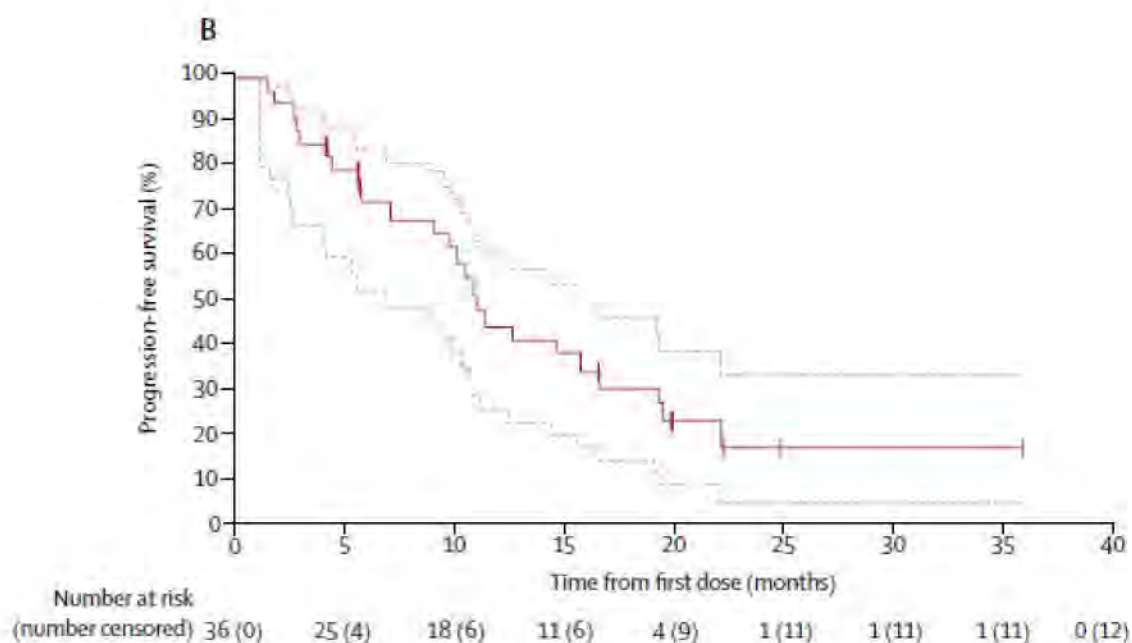
Przeżycie wolne od progresji (PFS) definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a pierwszymi objawami progresji choroby ocenionymi na podstawie skali RECIST v 1.1. lub zgonem było drugorzędowym punktem końcowym w badaniach Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

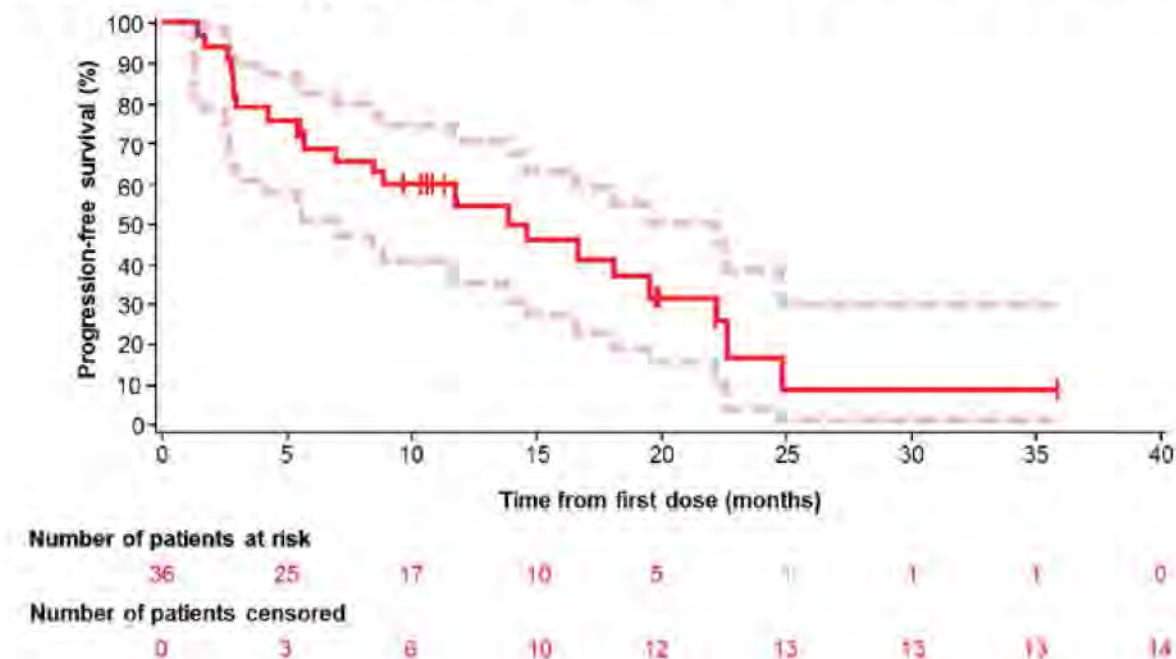
W badaniu Planchard 2017b mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badaczy wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,0-16,6 miesiąca; Ryc. 14), a w ocenie niezależnej komisji - 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 miesiąca; Ryc. 15). Powyższa różnica była spowodowana tym, że niezależna komisja nie uwzględniła w swojej analizie wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, którzy w opinii badaczy, doznali progresji choroby. Powyższa grupa 5 pacjentów nie przechodziła kolejnych badań kontrolnych i została włączona do kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej. W związku z tym ich wyniki zostały ocenzone i nieuwzględnione przez niezależną komisję.

Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca), zaobserwowano progresję lub zgon u 24 z 36 pacjentów (67%). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji w opinii badaczy osiągnęło odpowiednio 26 z 36 pacjentów (72%; 95% CI: 53-84%), 15 z 36 pacjentów (43%; 95% CI: 25-60%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 5-33%; Ryc. 14). Z kolei w opinii niezależnej komisji 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło odpowiednio 24 z 36 pacjentów (68%; 95% CI: 50-82%), 19 z 36 pacjentów (54%; 95% CI: 35-70%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 4-38%; Ryc. 15).

Ryc. 14. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2017b.



Ryc. 15. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2017b.



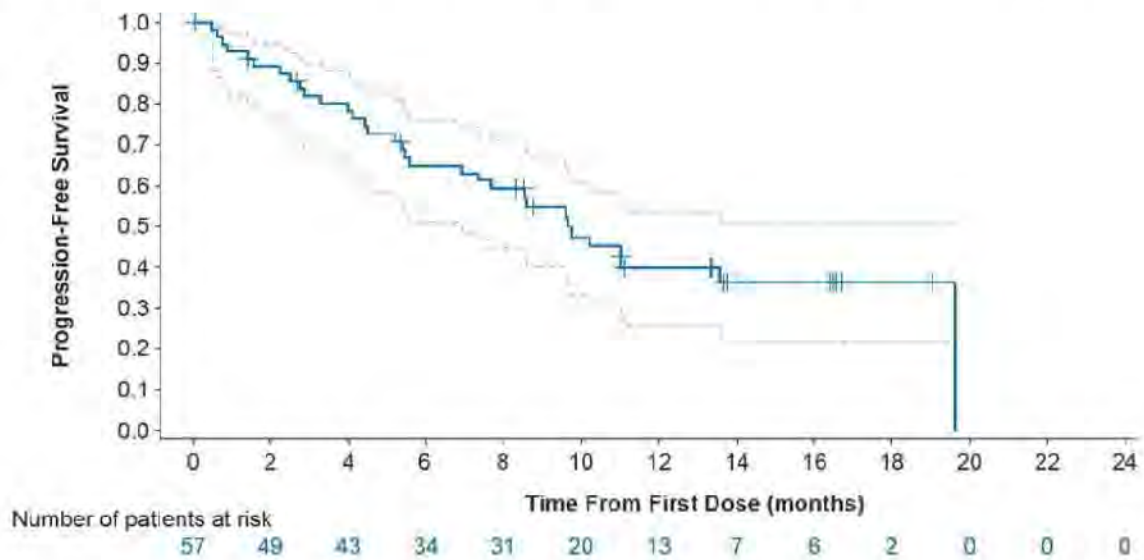
Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

W badaniu Planchard 2016a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badaczy wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 miesiąca; Ryc. 16), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca; Ryc. 17).

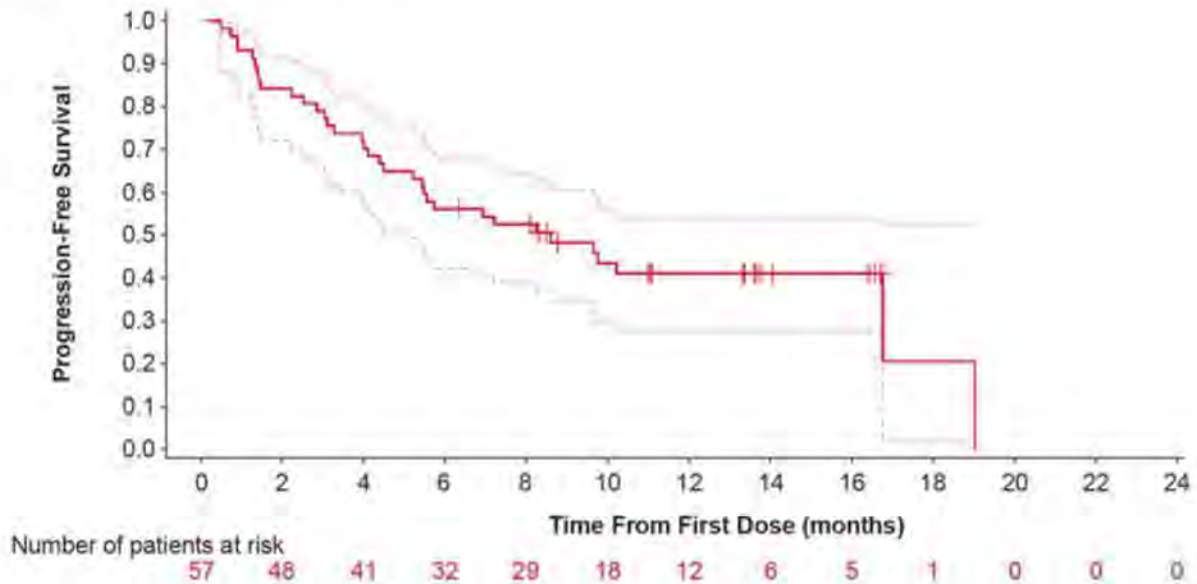
Przy medianie czasu obserwacji pacjentów równej 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca), zaobserwowano progresję lub zgon u 32 z 57 pacjentów (56%). 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 37 z 57 pacjentów (65%; 95% CI: 51-76%).

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana PFS w ocenie badaczy była równa 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca). Roczne przeżycie wolne od progresji uzyskało 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), zaś dwuletnie - 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%) (Planchard 2017a, EMA 2017).

Ryc. 16. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.



Ryc. 17. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.



4.2.2.3 Czas trwania odpowiedzi

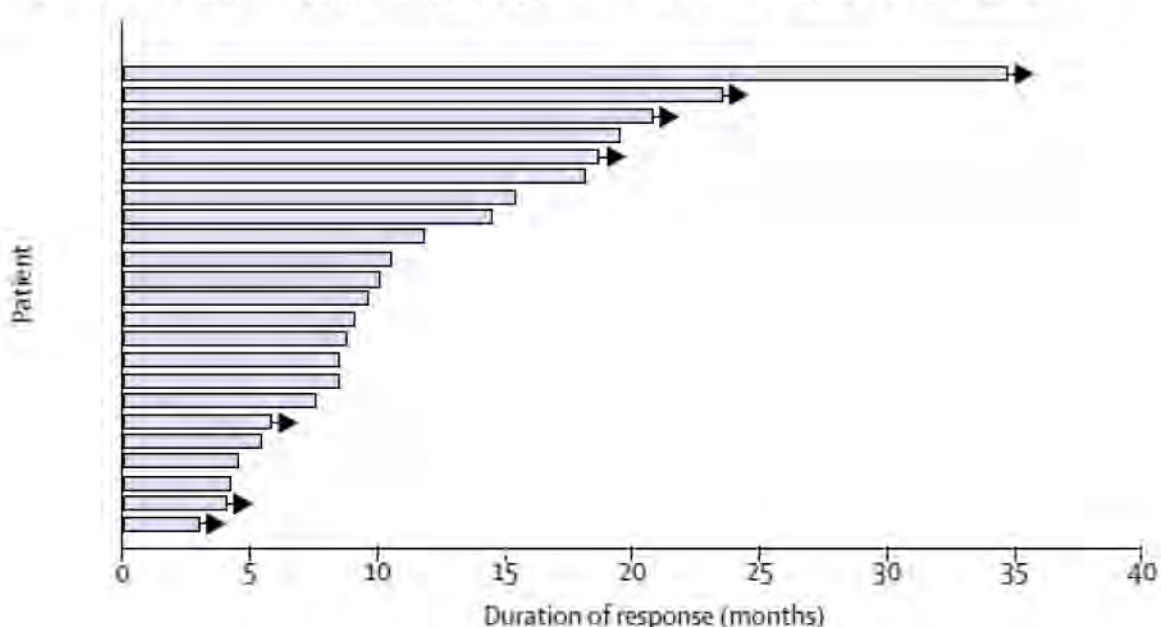
Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) definiowany jako czas pomiędzy pierwszą potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową), a pierwszą potwierdzoną progresją choroby lub zgonem był drugorzędowym punktem końcowym w badaniach Planchard 2016a i Planchard 2017b. Odpowiedź na leczenie i progresję oceniono na podstawie skali RECIST v 1.1.

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu Planchard 2017b wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Powyższa różnica była spowodowana tym, że niezależna komisja nie uwzględniła w swojej analizie wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, którzy w opinii badaczy, doznali progresji choroby. Powyższa grupa 5 pacjentów nie przechodziła kolejnych badań kontrolnych i została włączona do kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej. W związku z tym ich wyniki zostały ocenzone i nieuwzględnione przez niezależną komisję.

Na Ryc. 18 przedstawiono czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów. Strzałki przedstawione na wykresie oznaczają, że odpowiedź na leczenie u danego pacjenta nadal trwa.

Ryc. 18. Czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów w badaniu Planchard 2017b. Strzałka oznacza, że obserwacja danego pacjenta nadal trwa. Źródło: Planchard 2017b.

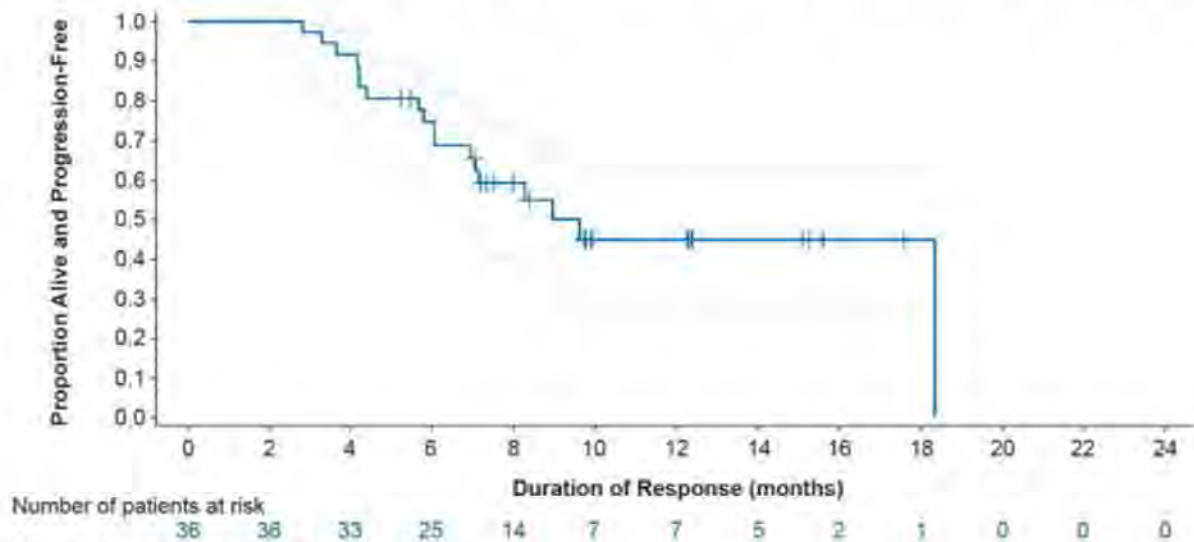


Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

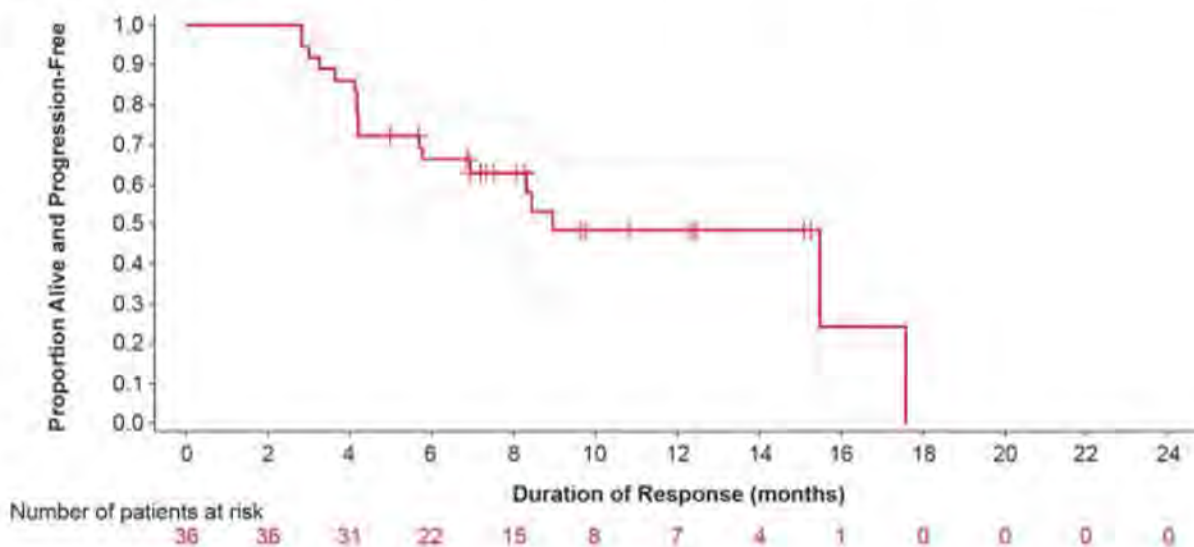
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu Planchard 2016a wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9-18,3 miesiąca; Ryc. 19) w ocenie badaczy oraz 9 miesięcy (95% CI: 5,8-17,6 miesiąca; Ryc. 20) w ocenie niezależnej komisji.

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie badaczy osiągnęła 9,8 miesiąca (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto) (Planchard 2017a, EMA 2017).

Ryc. 19. Analiza czasu trwania odpowiedzi w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.

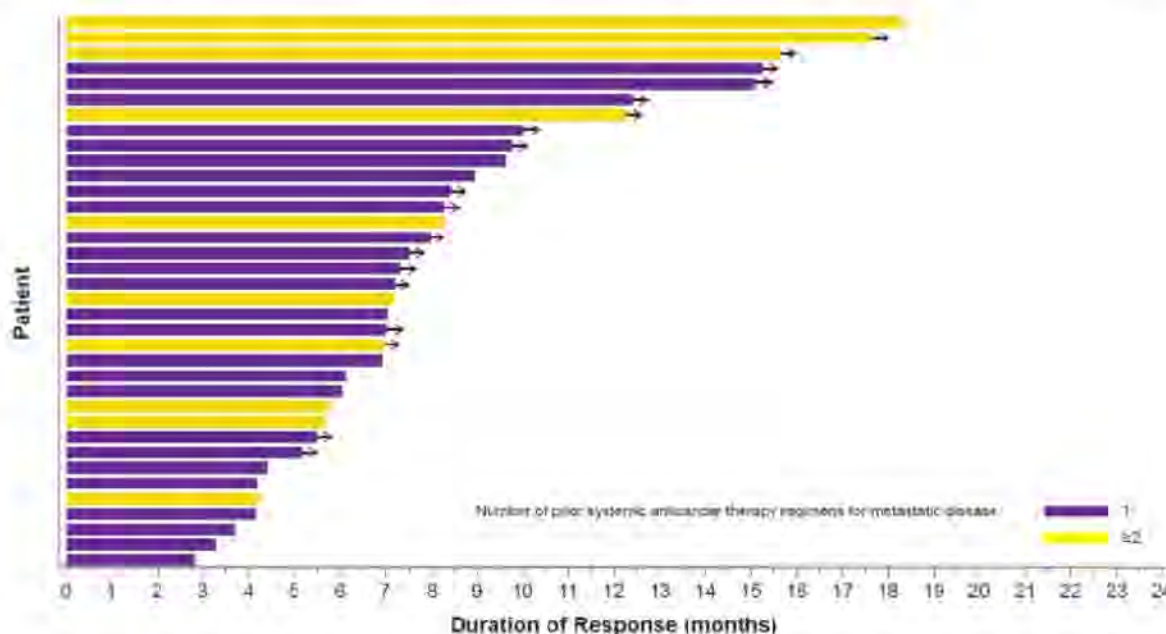


Ryc. 20. Analiza czasu trwania odpowiedzi w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.



Na Ryc. 21 przedstawiono czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów. Kolorem purpurowym zaznaczono pacjentów, którzy przeszli wcześniej jedną linię terapii systemowej, a kolorem żółtym pacjentów, którzy przeszli wcześniej dwie lub więcej linii terapii systemowej. Strzałki przedstawione na wykresie oznaczają, że odpowiedź na leczenie u danego pacjenta nadal trwa. Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji Planchard 2016a potwierdzona odpowiedź na leczenie trwała u 50% pacjentów (18 z 36 odpowiedzi na leczenie).

Ryc. 21. Czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów w badaniu Planchard 2016a. Źródło: Planchard 2016a.



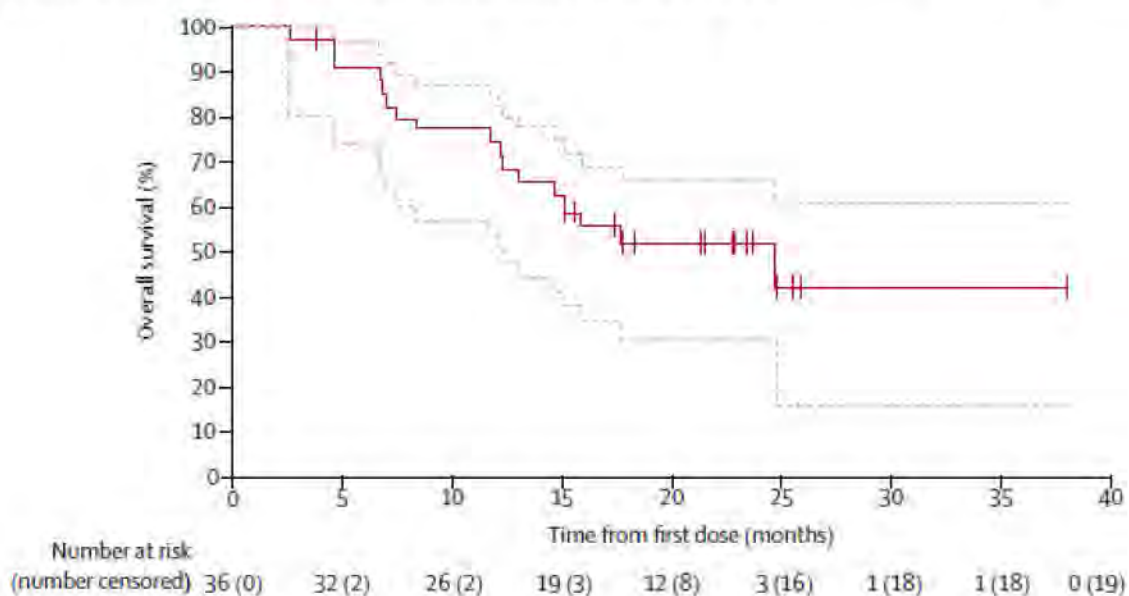
4.2.2.4 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a zgonem z dowolnej przyczyny było drugorzędowym punktem końcowym w badaniach Planchard 2016a i Planchard 2017b.

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej Planchard 2017b zgon nastąpił u mniej niż połowy uczestników badania tj. 17 z 36 pacjentów (47%) w związku z tym nie było możliwości wyznaczenia mediany całkowitego przeżycia. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto; Ryc. 22). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite zaobserwowano u odpowiednio: 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% pacjentów (95% CI: 33-67%).

Ryc. 22. Analiza przeżycia całkowitego w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2017b.



Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej Planchard 2016a zgon nastąpił u mniej niż połowy uczestników badania tj. 23 z 57 pacjentów (40%) w związku z tym nie było możliwości wyznaczenia mediany całkowitego przeżycia. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Po sześciu miesiącach udziału w badaniu wciąż żyło 47 z 57 pacjentów (82%).

Do momentu zakończenia zbierania zaktualizowanych danych zgon nastąpił u 33 pacjentów (58%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI 14,3-nie osiągnięto). Co najmniej rok przeżyło 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie przeżycie zaobserwowano u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%) (Planchard 2017a, EMA 2017).

4.2.3 Analiza skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej i pemetreksedu

W badaniu Barlesi 2016 zebrano wyniki efektywności standardowych terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych, w tym mutacji *BRAF*, oraz z uwzględnieniem linii leczenia (pierwszej lub drugiej).

Według danych przedstawionych w publikacji Barlesi 2016 pacjenci leczeni w pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* otrzymywali: najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbynie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Z kolei w drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* 57% pacjentów otrzymywało jedynie najlepszą terapię podtrzymującą. Pozostała część populacji przyjmowała aktywne leczenie takie jak: taksany (15%), pemetreksed (8%), erlotynib (8%) lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego (5%) (rozdział 4.2.1.4, Ryc. 12, Ryc. 11).

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii zastosowanych w pierwszej lub w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*. Nie wyszczególniono wyników dotyczących każdej z wymienionych powyżej terapii, a jedynie sumaryczną skuteczność w danej linii leczenia. Wyniki przedstawiono w całkowitej populacji biorącej udział w badaniu Barlesi 2016 oraz w subpopulacji pacjentów wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* oraz fakt, że 35% pacjentów w pierwszej linii leczenia otrzymywało schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie przyjęto ogólne wyniki skuteczności terapii w pierwszej linii jako wyniki dotyczące skuteczności pemetreksedu. Analogicznie, w drugiej linii leczenia 57% pacjentów przyjmowało jedynie BSC, dlatego ogólne wyniki skuteczności terapii w drugiej linii leczenia uznano jako wyniki dotyczące skuteczności BSC. Jest to podejście konserwatywne ponieważ wyżej wymienione leczenie aktywne może zwiększać skuteczność przedstawianą jako skuteczność BSC.

4.2.3.1 Ogólna odpowiedź na leczenie

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Dane dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 109 osób. Ogólną odpowiedź na leczenie w tej grupie pacjentów zaobserwowano u 23% pacjentów (95% CI: 15%-30,8%; 23 osoby).

Dane dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* w subpopulacji pacjentów wyłącznie z zaawansowaną chorobą były dostępne dla 70 osób. Ogólną odpowiedź na leczenie w powyższej subpopulacji uzyskało 23% chorych (95% CI: 13,0%-32,7%; 16 osób).

Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

Dane dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 59 osób. Ogólną odpowiedź na leczenie w drugiej linii uzyskało jedynie 9% pacjentów (95% CI: 1,4%-15,6%).

Dane dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów wyłącznie z zaawansowaną chorobą w drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 40 osób. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 5% chorych (95% CI: 0,0%-11,8%).

4.2.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) podczas pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 132 pacjentów. Mediana PFS pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii terapii wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,6-12,3 miesiąca). Sześciomiesięczny PFS uzyskało 57% pacjentów (95% CI: 47,8-65,7%), a dwunastomiesięczny PFS - 42% pacjentów (95% CI: 32,3-50,9%).

Dane dotyczące PFS w pierwszej linii leczenia dostępne były dla 81 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Medianę przeżycia bez progresji choroby w tej populacji oszacowano na 5,6 miesięcy (95% CI: 4,2-7,1 miesiąca). Sześciomiesięczne i roczne PFS wyniosło odpowiednio 46,5% (95% CI: 35,0-57,9%) i 26,2% (95% CI: 15,1-37,2%).

Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) podczas drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 71 pacjentów. Mediana PFS pacjentów leczonych w ramach drugiej linii terapii wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI: 1,4-6,1 miesiąca). Sześciomiesięczny PFS uzyskało 41% pacjentów (95% CI: 28,7-53,9%), a dwunastomiesięczny PFS - 18% pacjentów (95% CI: 6,2-30,1%).

Dane dotyczące PFS w drugiej linii leczenia dostępne były dla 56 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Medianę przeżycia bez progresji choroby w tej populacji oszacowano na 2,6 miesiąca (95% CI: 1,3-4,1%). Sześciomiesięczne i roczne PFS wyniosło odpowiednio 36% (95% CI: 22,1-49,2%) i 14% (95% CI: 2,5-25,8%).

4.2.3.3 Przeżycie całkowite

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Dane dotyczące przeżycia całkowitego podczas pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* w badaniu Barlesi 2016 nie były raportowane.

Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

Dane dotyczące przeżycia całkowitego podczas drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 129 pacjentów. Mediana OS pacjentów leczonych w ramach drugiej linii wyniosła 13,8 miesiąca (95% CI: 8,5-21,9 miesiąca). Sześciomiesięczny OS osiągnęło 68% (95% CI: 59,5-76,2%), a dwunastomiesięczny OS - 52% pacjentów (95% CI: 42,4-61,6%) (Barlesi 2016).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w drugiej linii leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* dostępne były dla 81 chorych. Medianę przeżycia całkowitego oszacowano na 9,0 miesięcy (95% CI: 6,0-13,5 miesiąca). Przeżycie 6-miesięczne i 12-miesięczne osiągnęło odpowiednio 62% (95% CI: 50,5-72,6%) i 39% (95% CI: 26,8-52,0%) pacjentów z zaawansowaną postacią choroby (Barlesi 2016).

4.2.4 Zestawienie wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów

W Tab. 21 oraz Tab. 22 dokonano porównania jakościowego dostępnych wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz skuteczności komparatorów tj. chemioterapii opartej na pemetreksedzie w pierwszej linii leczenia oraz BSC i docetakselu w drugiej i dalszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF. Zestawienie wykonano na podstawie publikacji włączonych do przeglądu systematycznego: Planchard 2016a, Planchard 2017a, Planchard 2017b i raportu EMA 2017 dotyczących ocenianej interwencji, Barlesi 2016 dotyczącej skuteczności BSC i Li 2018 oraz Sasane 2017 dotyczącej skuteczności monoterapii docetakselem.

Ze względu na heterogeniczność badań nie przedstawiono porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe. Wskazuje ono na wyższą skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia w porównaniu do komparatorów wyrażoną poprzez:

- wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł 64% w porównaniu do 23% w przypadku komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby,
- wydłużenie mediany PFS, które dla ocenianej interwencji było równe od 10,9 do 14,6 miesiąca, w zależności od zespołu oceniającego skuteczność leczenia, a dla komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby 5,6 miesiąca,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS odpowiednio 70% i 48% dla terapii skojarzonej oraz 46,5% i 26,2% dla terapii komparatorem w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

Porównanie jakościowe wyników dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w drugiej linii leczenia w porównaniu do komparatorów wskazuje na:

- znacznie wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 65% w porównaniu do 5% lub 12% dla odpowiednio terapii zastosowanej w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016 i docetakselem,
- wydłużenie mediany PFS, które dla ocenianej interwencji było równe od 8,6 do 10,2 miesiąca, w zależności od zespołu oceniającego skuteczność leczenia, a w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016 oraz dla monoterapii docetakselem odpowiednio 2,6 i 4,2 miesiąca,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS odpowiednio 65% i 43% dla terapii skojarzonej oraz 36% i 14% dla terapii zastosowanej w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016,
- wydłużenie mediany OS o 9,2 i 8,9 miesiąca w porównaniu do odpowiednio terapii zastosowanej w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016 i monoterapii docetakselem, a co za tym idzie zwiększenie odsetka półrocznego i rocznego OS.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z zastosowaną terapią w ogólnej populacji pacjentów z mutacją *BRAF* w badaniu Barlesi 2016 było spójne z powyższym porównaniem i wskazywało na przewagę terapii skojarzonej (Tab. 22).

Jednak przedstawione zestawienie wyników ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 21. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard 2017b ¹		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016 ⁴	
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> ²	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	64% (95% CI: 46-79%)	64% (95% CI: 46-79%)	23% (95% CI: 15,0-30,8%)	23% (95% CI: 13,0-32,7%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	10,4 mies. (95% CI: 8,3-17,9)	15,2 mies. (95% CI: 7,8-23,5)	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	75% (95% CI: 58-88%)	72% (95% CI: 55-86%)	-	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,9 mies. (95% CI: 7,0-16,6)	14,6 mies. (95% CI: 7,0-22,1)	7,5 mies. (95% CI: 5,6-12,3)	5,6 mies. (95% CI: 4,2-7,1)
6-miesięczny PFS	72% (95% CI: 53-84%)	68% (95% CI: 50-82%)	57% (95% CI: 47,8-65,7%)	46,5% (95% CI: 35,0-57,9%)
Roczny PFS	43% (95% CI: 25-60%)	54% (95% CI: 35-70%)	42% (95% CI: 32,3-50,9%)	26,2% (95% CI: 15,1-37,2%)
Dwuletni PFS	17% (95% CI: 5-33%)	17% (95% CI: 4-38%)	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	24,6 mies. (95% CI: 12,3-nie osiągnięto)	-	-	-
6-miesięczny OS	91% (95% CI: 74-97%)	-	-	-
Roczny OS	74% (95% CI: 54,4-85%)	-	-	-
Dwuletni OS	51% (95% CI: 33-67%)	-	-	-

¹ jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

² poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTM³), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

³ 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowili pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania.

Tab. 22. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard (2016a, Planchard 2017a, EMA 2017) [†]		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016 [*]		Skuteczność docetakselu (Sasane 2017 ^{**})
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> [†]	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	66,7% (95% CI: 52,9-78,6%)	63,2% (95% CI: 49,3-75,6%)	9% (95% CI: 1,4%-15,6%)	5% (95% CI: 0,0%-11,8%)	12% (95% CI: bd)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	9,8 mies. (95% CI: 6,9-16,0)	12,6 mies. (95% CI: 5,8-nie osiągnięto)	-	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	78,9% (95% CI: 66,1-88,6%)	75,4% (95% CI: 62,2-85,9%)	-	-	55% (95% CI: bd)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,2 mies. (95% CI: 6,9-16,7)	8,6 mies. (95% CI: 5,2-16,8)	3,1 mies. (95% CI: 1,4-6,1)	2,6 mies. (95% CI: 1,3-4,1)	4,2 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny PFS	65% (95% CI: 51-76%)	65% (95% CI: 51-76%)	41% (95% CI: 28,7-53,9%)	36% (95% CI: 22,1-49,2%)	-
Roczny PFS	43% (95% CI: 29,8-55,7%)	41% (95% CI: 27-53%)	18% (95% CI: 6,2-30,1%)	14% (95% CI: 2,5-25,8%)	-
Dwuletni PFS	22% (95% CI: 11,4-35,6%)	-	-	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	18,2 mies. (95% CI: 14,3-nie osiągnięto)	-	13,8 mies. (95% CI: 8,5-21,9%)	9,0 mies. (95% CI: 6,0-13,5%)	9,3 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny OS	82% (95% CI: bd)	-	68% (95% CI: 59,5-76,2%)	62% (95% CI: 50,5-72,6%)	-
Roczny OS	66% (95% CI: 52,4-77,1%)	-	52% (95% CI: 42,4-61,6%)	39% (95% CI: 26,8-52,0%)	-
Dwuletni OS	39% (95% CI: 25,5-52,1%)	-	-	-	-

[†] jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w co najmniej II leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

^{*} poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTMIT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

^{**} abstrakt konferencyjny, w którym opisano wyniki porównania pośredniego metodą MAIC terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z docetakselem stosowanych w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzonego w ramach metaanalizy sieciowej Li 2018, zakwalifikowanej do niniejszego opracowania;

[‡] 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowi pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania.

4.3 Analiza bezpieczeństwa

4.3.1 Analiza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 oceniano na podstawie dwóch nierandomizowanych badań klinicznych II fazy Planchard 2017b i Planchard 2016a. W powyższych publikacjach przedstawiono odpowiednio dane dotyczące kohorty C i B badania BRF113928. W ramach kohorty C terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem podawano 36 pacjentom z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 w pierwszej linii terapii. Z kolei, w ramach kohorty B terapię dabrafenibem i trametynibem podawano 57 pacjentom, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

4.3.1.1 Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu Planchard 2016a w trakcie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w co najmniej drugiej linii leczenia niemal wszyscy pacjenci doświadczyli działania niepożądanego bez względu na stopień nasilenia (56 z 57 pacjentów; 98%), a niemal połowa pacjentów (28 z 57 pacjentów; 49%) doświadczyła działania niepożądanego stopnia 3-4. Ciężkie zdarzenie niepożądane stwierdzono u 56% chorych (Tab. 23).

Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie B bez względu na stopień nasilenia to:

- gorączka (26 z 57 pacjentów, 46%),
- nudności (23 z 57 pacjentów, 40%),
- wymioty (20 z 57 pacjentów, 35%),
- biegunka (19 z 57 pacjentów, 33%),
- astenia (18 z 57 pacjentów, 32%) oraz
- spadek apetytu (17 z 57 pacjentów, 30%).

Najczęściej występujące (co najmniej 5% pacjentów) zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia to:

- neutropenia (5 z 57 pacjentów, 9%),
- hiponatremia (4 z 57 pacjentów, 7%),
- anemia (3 z 57 pacjentów, 5%).

Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to:

- gorączka (9 z 57 pacjentów, 16%),
- anemia (3 z 57 pacjentów, 5%),
- stan splątania (2 z 57 pacjentów, 4%),

- spadek apetytu (2 z 57 pacjentów, 4%),
- krwioplucie (2 z 57 pacjentów, 4%),
- hiperkalcemia (2 z 57 pacjentów, 4%),
- nudności (2 z 57 pacjentów, 4%) oraz
- rak płaskonabłonkowy skóry (2 z 57 pacjentów, 4%).

W populacji przyjmującej dabrafenib i trametynib jako pierwszą linię leczenia (kohorta C) wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia (Planchard 2017b). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6/25 (24%) (EMA 2017).

Najczęściej występujące (u co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie C to gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, spadek apetytu, suchość skóry oraz wymioty. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (u co najmniej 2 pacjentów) to gorączka, wzrost poziomu ALAT, nadciśnienie oraz wymioty.

W Tab. 24 zebrano częstość zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem ich stopnia nasilenia, które wystąpiły podczas stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w co najmniej drugiej linii (Kohorta B; Planchard 2016a) i w pierwszej linii leczenia (kohorta C; Planchard 2017b). Następnie przeprowadzono metaanalizę proporcji z obu badań dla częstości zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień ich nasilenia.

Metaanaliza proporcji wykazała, że co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 98,3% pacjentów (95% CI: 94,8-99,9%; Ryc. 23), a co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia u 58,6% pacjentów (95% CI: 38,9-77,0%; Ryc. 24) a ciężkie zdarzenie niepożądane u 40,8% pacjentów (95% CI: 13,6%-71,6%; Ryc. 25).

Metaanaliza proporcji wykazała, że najczęściej występującymi (u powyżej 30% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w połączonych populacjach były: gorączka (54% pacjentów; 95% CI: 36,6-70,9%; Ryc. 26), nudności (46% pacjentów; 95% CI: 36,3-56,3%; Ryc. 27), wymioty (35% pacjentów; 95% CI: 25,4-44,6%; Ryc. 28) oraz biegunka (35% pacjentów; 95% CI: 25,5-44,6%; Ryc. 29). Najczęściej powodującym zgon zdarzeniem niepożądanym jest niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1% pacjentów; 95% CI: 0,3-8,2%; Ryc. 30), a dwóch z nich zmarło w wyniku wystąpienia zdarzenia 5. stopnia nasilenia. Zarówno w badaniu Planchard 2016a jak i Planchard 2017b, nie stwierdzono by ww. zdarzenia prowadzące do zgonu były związane z ocenianą interwencją.

Wykresy forest-plot metaanaliz proporcji przedstawiono wyłącznie dla najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień ich nasilenia.

Tab. 23. jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.

Parametr	Planchard 2016a			Planchard 2017b			Metaanaliza proporcji
	n	N	%	n	N	%	
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	56	57	98	36	36	100	Łączna proporcja: 98% (95% CI: 95-100%) Cochran Q p = 0,4688
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia	28	57	49	25	36	69	Łączna proporcja: 58,6% (95% CI: 39-77%) Cochran Q p = 0,0554
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	32	57	56	6*	25*	24	Łączna proporcja: 40,8% (95% CI: 13,6%-71,6%) Cochran Q p = 0,0067

* na podstawie danych EMA 2017

Tab. 24. Zdarzenia niepożądane w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3 lub wyższego stopnia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją *BRAF* V600, stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem.

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	Stopień 1-2 n/N (%)	Stopień 3 n/N (%)	Stopień 4 n/N (%)	Stopień 5 n/N (%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Gorączka	Planchard 2016a	25/57 (44%)	1/57 (2%)	0	0	26/57 (46%)	Łączna proporcja: 54% (95% CI: 36,6-70,9%); Cochran Q p = 0,0888
	Planchard 2017b	19/36 (53%)	4/36 (11%)	0	0	23/36 (64%)	
Nudności	Planchard 2016a	23/57 (40%)	0	0	0	23/57 (40%)	Łączna proporcja: 46,3% (95% CI: 36,3-56,3%); Cochran Q p = 0,1574
	Planchard 2017b	20/36 (56%)	0	0	0	20/36 (56%)	
Wymioty	Planchard 2016a	20/57 (35%)	0	0	0	20/57 (35%)	Łączna proporcja: 34,7% (95% CI: 25,4-44,6%); Cochran Q p = 0,8764
	Planchard 2017b	9/36 (25%)	3/36 (8%)	0	0	12/36 (33%)	
Biegunka	Planchard 2016a	19/57 (33%)	1/57 (2%)	0	0	20/57 (35%)	Łączna proporcja: 34,7% (95% CI: 25,5-44,6%); Cochran Q p = 0,7767
	Planchard 2017b	12/36 (33%)	1/36 (3%)	0	0	13/36 (36%)	
Astenia	Planchard 2016a	16/57 (28%)	2/57 (4%)	0	0	18/57 (32%)	Łączna proporcja: 21,6% (95% CI: 5,8-43,7%); Cochran Q p = 0,0209
	Planchard 2017b	3/36 (8%)	1/36 (3%)	0	0	4/36 (11%)	

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	Stopień 1-2 n/N (%)	Stopień 3 n/N (%)	Stopień 4 n/N (%)	Stopień 5 n/N (%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Suchość skóry	Planchard 2016a	14/57 (25%)	1/57 (2%)	0	0	15/57 (26%)	Łączna proporcja: 29,4% (95% CI: 20,7-39%); Cochran Q p = 0,4672
	Planchard 2017b	12/36 (33%)	0	0	0	12/36 (33%)	
Obrzęk obwodowy	Planchard 2016a	13/57 (23%)	0	0	0	13/57 (23%)	Łączna proporcja: 28,2% (95% CI: 19,6-37,7%); Cochran Q p = 0,1702
	Planchard 2017b	13/36 (36%)	0	0	0	13/36 (36%)	
Dreszcze	Planchard 2016a	12/57 (21%)	1/57 (2%)	0	0	13/57 (23%)	Łączna proporcja: 24,2% (95% CI: 16,1-33,3%); Cochran Q p = 0,7924
	Planchard 2017b	9/36 (25%)	0	0	0	9/36 (25%)	
Kaszel	Planchard 2016a	12/57 (21%)	0	0	0	12/57 (21%)	Łączna proporcja: 22,1% (95% CI: 14,3-31%); Cochran Q p = 0,8724
	Planchard 2017b	8/36 (22%)	0	0	0	8/36 (22%)	
Wysypka	Planchard 2016a	11/57 (19%)	1/57 (2%)	0	0	12/57 (21%)	Łączna proporcja: 23,1% (95% CI: 15,2-32,1%); Cochran Q p = 0,6465
	Planchard 2017b	8/36 (22%)	1/36 (3%)	0	0	9/36 (25%)	
Ból stawów	Planchard 2016a	11/57 (19%)	0	0	0	11/57 (19%)	Łączna proporcja: 17,8% (95% CI: 10,8-26,2%); Cochran Q p = 0,5331
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	1/36 (3%)	0	0	5/36 (14%)	
Zaparcia	Planchard 2016a	10/57 (18%)	0	0	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 16,8% (95% CI: 10-25%); Cochran Q p = 0,6779
	Planchard 2017b	5/36 (14%)	0	0	0	5/36 (14%)	
Zmęczenie	Planchard 2016a	9/57 (16%)	1/57 (2%)	0	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 26,3% (95% CI: 10,7-45,7%); Cochran Q p = 0,0481
	Planchard 2017b	13/36 (36%)	0	0	0	13/36 (36%)	
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	Planchard 2016a	9/57 (16%)	0	0	0	9/57 (16%)	Łączna proporcja: 9,5% (95% CI: 1-25,2%); Cochran Q p = 0,0406
	Planchard 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Duszności	Planchard 2016a	8/57 (14%)	2/57 (4%)	0	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 17,9% (95% CI: 10,8-26,2%); Cochran Q p = 0,946
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	2/36 (6%)	0	0	6/36 (17%)	
Świąd	Planchard 2016a	8/57 (14%)	1/57 (2%)	0	0	9/57 (16%)	Łączna proporcja: 14,7% (95% CI: 8,3-24,5%); Cochran Q p = 0,5655
	Planchard 2017b	3/36 (8%)	1/36 (3%)	0	0	4/36 (11%)	
Zawroty głowy	Planchard 2016a	8/57 (14%)	0	0	0	8/57 (14%)	Łączna proporcja: 17,7% (95% CI: 10,7-26%); Cochran Q p = 0,312
	Planchard 2017b	8/36 (22%)	0	0	0	8/36 (22%)	
Anemia	Planchard 2016a	7/57 (12%)	2/57 (4%)	1/57 (2%)	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 16,8% (95% CI: 10-25%); Cochran Q p = 0,6779
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	1/36 (3%)	0	0	5/36 (14%)	
Spadek wagi	Planchard 2016a	7/57 (12%)	1/57 (2%)	0	0	8/57 (14%)	Łączna proporcja: 15,7% (95% CI: 9,1-23,8%); Cochran Q p = 0,7088
	Planchard 2017b	6/36 (17%)	0	0	0	6/36 (17%)	

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	Stopień 1-2 n/N (%)	Stopień 3 n/N (%)	Stopień 4 n/N (%)	Stopień 5 n/N (%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Ból brzucha	Planchard 2016a	7/57 (12%)	0	0	0	7/57 (12%)	Łączna proporcja: 13,6% (95% CI: 7,5-21,3%); Cochran Q p = 0,7928
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	1/36 (3%)	0	0	5/36 (14%)	
Hipotonia	Planchard 2016a	7/57 (12%)	0	0	0	7/57 (12%)	Łączna proporcja: 14,6% (95% CI: 8,3-22,5%); Cochran Q p = 0,5417
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	2/36 (6%)	0	0	6/36 (17%)	
Neutropenia	Planchard 2016a	6/57 (11%)	5/57 (9%)	0	0	11/57 (19%)	Łączna proporcja: 10,8% (95% CI: 6,3-31,1%); Cochran Q p = 0,0135
	Planchard 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Ból w klatce piersiowej	Planchard 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 11,6% (95% CI: 5,9-18,8%); Cochran Q p = 0,8902
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	0	0	0	4/36 (11%)	
Zaburzenia smaku	Planchard 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 4,6% (95% CI: 0,13-20,5%); Cochran Q p = 0,0145
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Ból głowy	Planchard 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 17,3% (95% CI: 5,8-33,3%); Cochran Q p = 0,0724
	Planchard 2017b	9/36 (25%)	0	0	0	9/36 (25%)	
Skurcze mięśni	Planchard 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 4,6% (95% CI: 0,13-20,5%); Cochran Q p = 0,0145
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Mialgia	Planchard 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 12,6% (95% CI: 6,7-20%); Cochran Q p = 0,6077
	Planchard 2017b	5/36 (14%)	0	0	0	5/36 (14%)	
Hiperkeratoza	Planchard 2016a	5/57 (9%)	1/57 (2%)	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 4,6% (95% CI: 0,13-20,5%); Cochran Q p = 0,0145
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Wzrost wagi	Planchard 2016a	5/57 (9%)	1/57 (2%)	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 10,5% (95% CI: 5,1-17,4%); Cochran Q p = 0,7823
	Planchard 2017b	2/36 (6%)	1/36 (3%)	0	0	3/36 (8%)	
Ból pleców	Planchard 2016a	4/57 (7%)	0	1 (2%)	0	5/57 (9%)	Łączna proporcja: 12,4% (95% CI: 6,5-19,7%); Cochran Q p = 0,2588
	Planchard 2017b	6/36 (17%)	0	0	0	6/36 (17%)	
Krwioplucie	Planchard 2016a	4/57 (7%)	1/57 (2%)	0	0	5/57 (9%)	Łączna proporcja: 4% (95% CI: 0,05-17,2%); Cochran Q p = 0,0296
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Planchard 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 9,3% (95% CI: 4,3-16%); Cochran Q p = 0,4851
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	0	0	0	4/36 (11%)	
	Planchard 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 3,5% (95% CI: 0-14%);

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	Stopień 1-2 n/N (%)	Stopień 3 n/N (%)	Stopień 4 n/N (%)	Stopień 5 n/N (%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	Cochran Q p = 0,0597
Hipofosfatemia	Planchard 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 7,3% (95% CI: 3-13,4%); Cochran Q p = 0,8488
	Planchard 2017b	1/36 (3%)	1/36 (3%)	0	0	2/36 (6%)	
Trombocytopenia	Planchard 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 3,5% (95% CI: 0-14%); Cochran Q p = 0,0597
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Hiponatremia	Planchard 2016a	2/57 (4%)	3/57 (5%)	1 (2%)	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 11,6% (95% CI: 5,9-18,8%); Cochran Q p = 0,8902
	Planchard 2017b	2/36 (6%)	2/36 (6%)	0	0	4/36 (11%)	
Leukopenia	Planchard 2016a	2/57 (4%)	2/57 (4%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 3,5% (95% CI: 0-14%); Cochran Q p = 0,0597
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Planchard 2016a	2/57 (4%)	1/57 (2%)	0	0	3/57 (5%)	Łączna proporcja: 10,7% (95% CI: 2,3-24,1%); Cochran Q p = 0,081
	Planchard 2017b	2/36 (6%)	4/36 (11%)	0	0	6/36 (17%)	
Odwodnienie	Planchard 2016a	1/57 (2%)	2/57 (4%)	0	0	3/57 (5%)	Łączna proporcja: 7,2% (95% CI: 2,9-13,3%); Cochran Q p = 0,5434
	Planchard 2017b	2/36 (6%)	1/36 (3%)	0	0	3/36 (8%)	
Nadciśnienie	Planchard 2016a	1/57 (2%)	2/57 (4%)	0	0	3/57 (5%)	Łączna proporcja: 8,1% (95% CI: 3,5-14,5%); Cochran Q p = 0,3068
	Planchard 2017b	0	4/36 (11%)	0	0	4/36 (11%)	
Wzrost poziomu amylazy	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Rak podstawnokomórkowy	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Rumień guzowaty	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 6,9% (95% CI: 2,7-12,8%); Cochran Q p = 0,163
	Planchard 2017b	4/36 (11%)	0	0	0	4/36 (11%)	
Krwimocz	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Neuropatia obwodowa	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 3,1% (95% CI: 0,3-8,2%); Cochran Q p = 0,9318
	Planchard 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Ból	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 6,9% (95% CI: 2,7-12,8%);

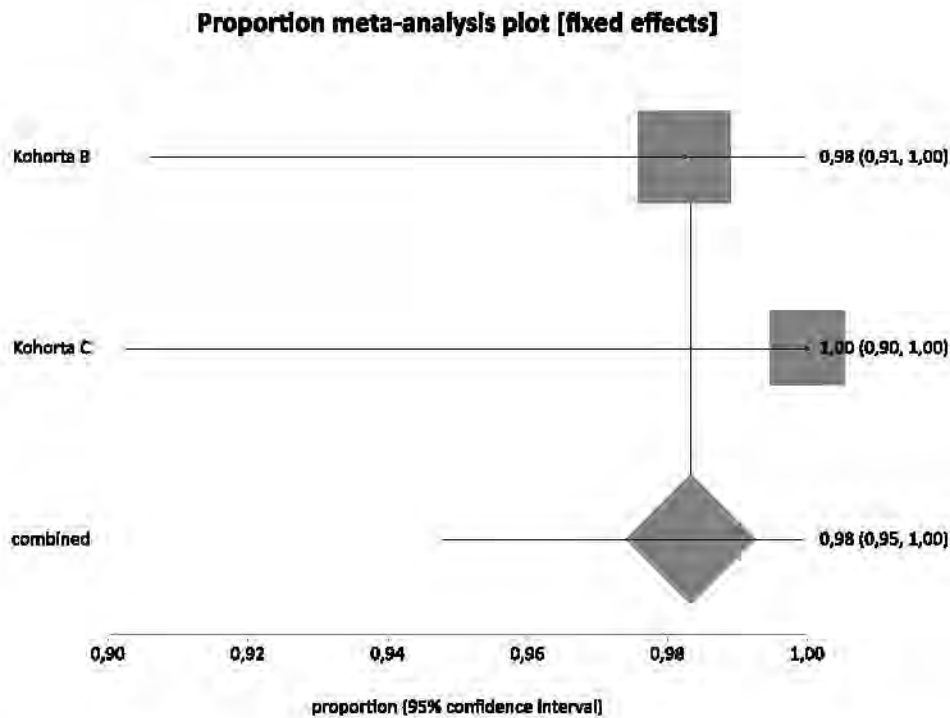
Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	Stopień 1-2 n/N (%)	Stopień 3 n/N (%)	Stopień 4 n/N (%)	Stopień 5 n/N (%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Zatorowość płucna	Planchard 2017b	3/36 (8%)	1/36 (3%)	0	0	4/36 (11%)	Cochran Q p = 0,163
	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 6% (95% CI: 2,2-11,7%); Cochran Q p = 0,3267
	Planchard 2017b	1/36 (3%)	2/36 (6%)	0	0	3/36 (8%)	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Zaburzenia widzenia	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Podwyższony poziom gamma- glutamylotransferazy	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Hiperkalcemia	Planchard 2016a	0	2/57 (4%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Niewydolność oddechowa	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	1/57 (2%)	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 3,1% (95% CI: 0,3-8,2%); Cochran Q p = 0,9318
	Planchard 2017b	0	0	0	1/36 (3%)	1/36 (3%)	
Rak płaskonabłonkowy skóry	Planchard 2016a	0	2/57 (4%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Zwężenie tętnicy wieńcowej	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Gorączka neutropeniczna	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Rak wątrobowokomórkowy	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Złamanie biodra	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Przepuklina	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	

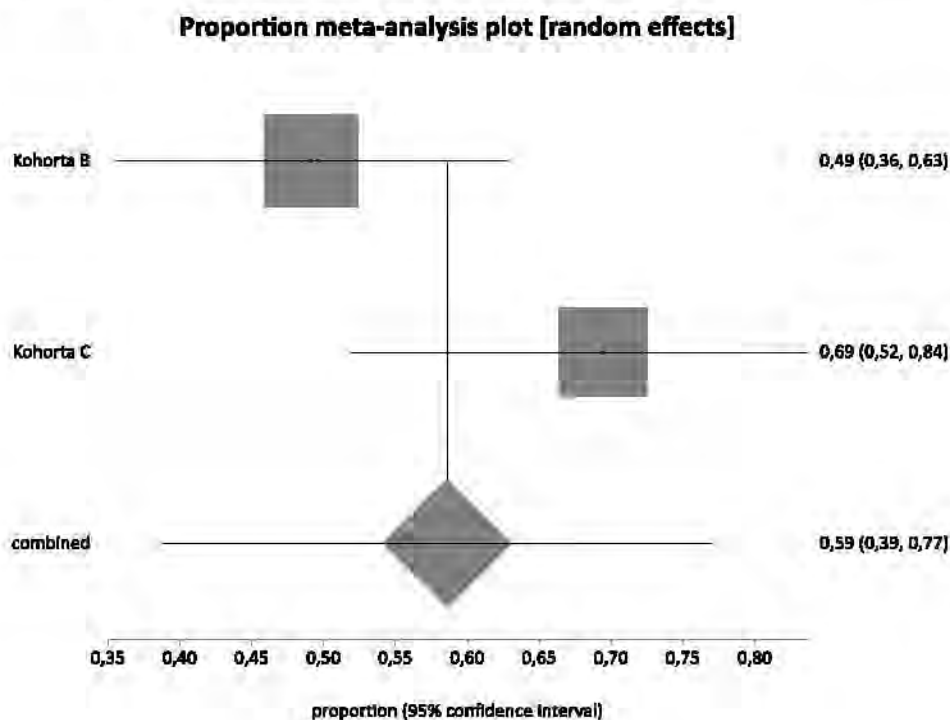
Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	Stopień 1-2 n/N (%)	Stopień 3 n/N (%)	Stopień 4 n/N (%)	Stopień 5 n/N (%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Niedrożność jelit	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Legionelloza	Planchard 2016a	0	0	1/57 (2%)	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Nowotwór płuc z mutacją KRAS	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Gwałtowna progresja nowotworu	Planchard 2016a	0	0	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Pancytopenia	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 3% (95% CI: 0,5-7,4%); Cochran Q p = 0,7008
	Planchard 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Wysięk opłucnowy	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Uszkodzenie rdzenia kręgowego	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Niewydolność nerek	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Krwotok śródotrzewnowy	Planchard 2016a	0	0	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Krwotok podpajęczynówkowy	Planchard 2016a	0	0	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Migotanie komór	Planchard 2016a	0	0	1/57 (2%)	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	

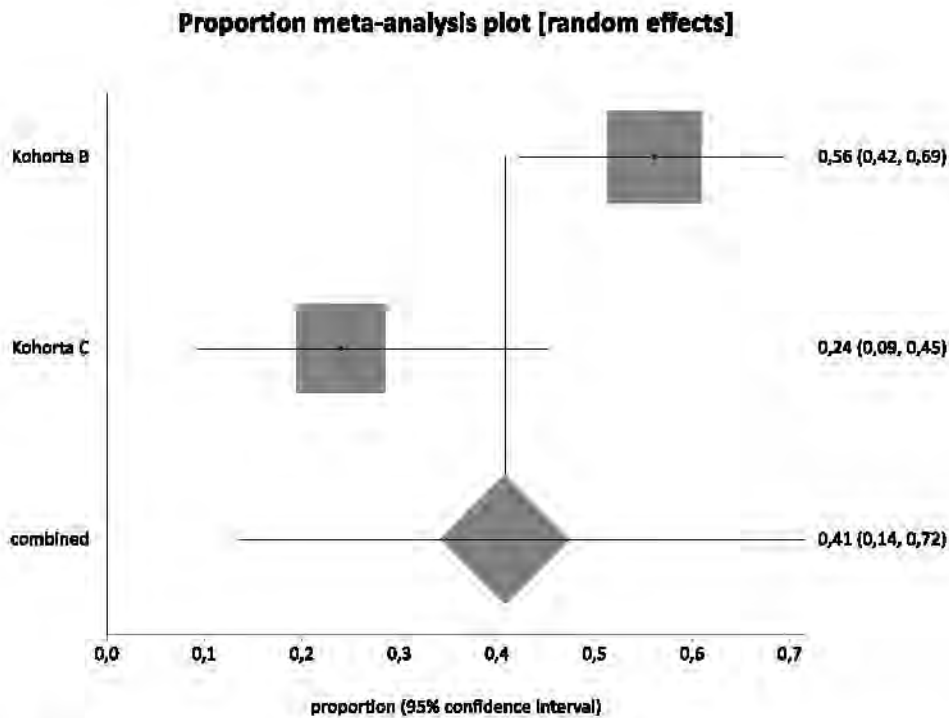
Ryc. 23. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): co najmniej jedno zdarzenie niepożądane; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,4688.



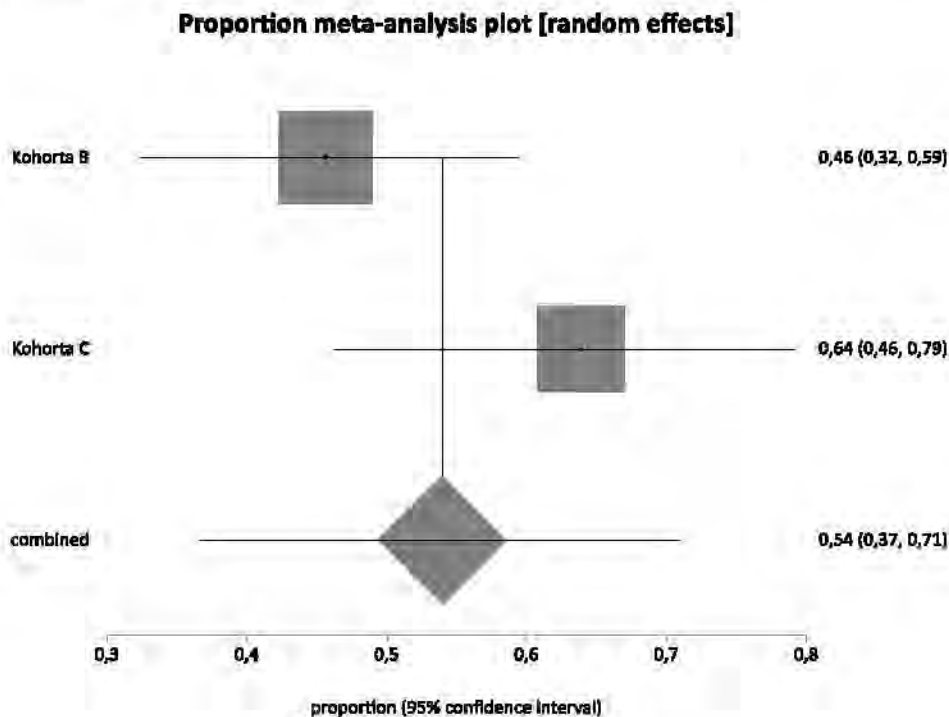
Ryc. 24. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0554.



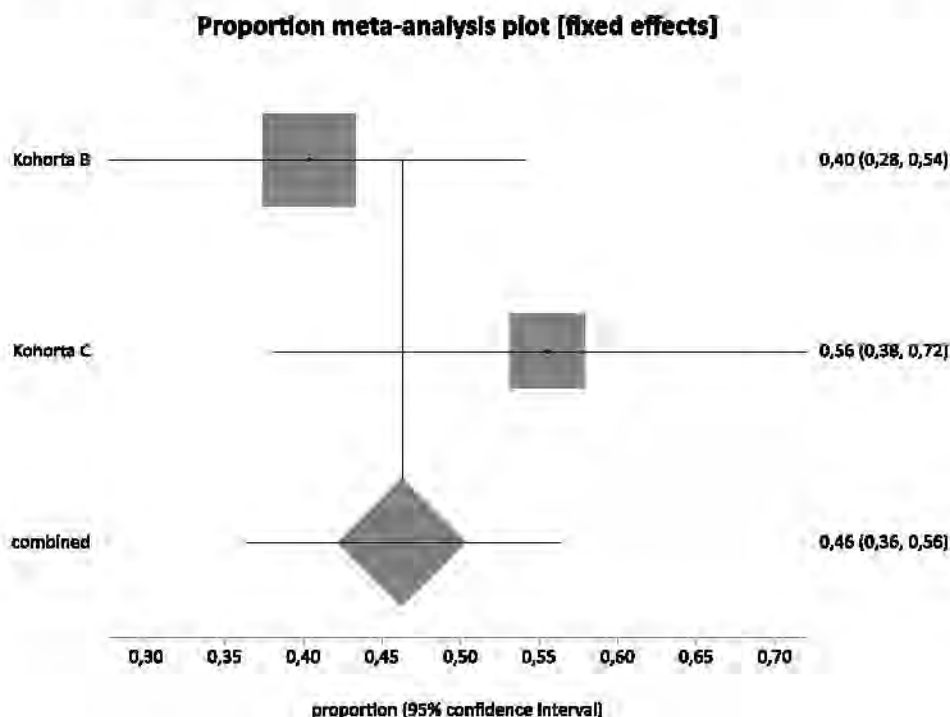
Ryc. 25. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): ciężkie zdarzenia niepożądane; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0067.



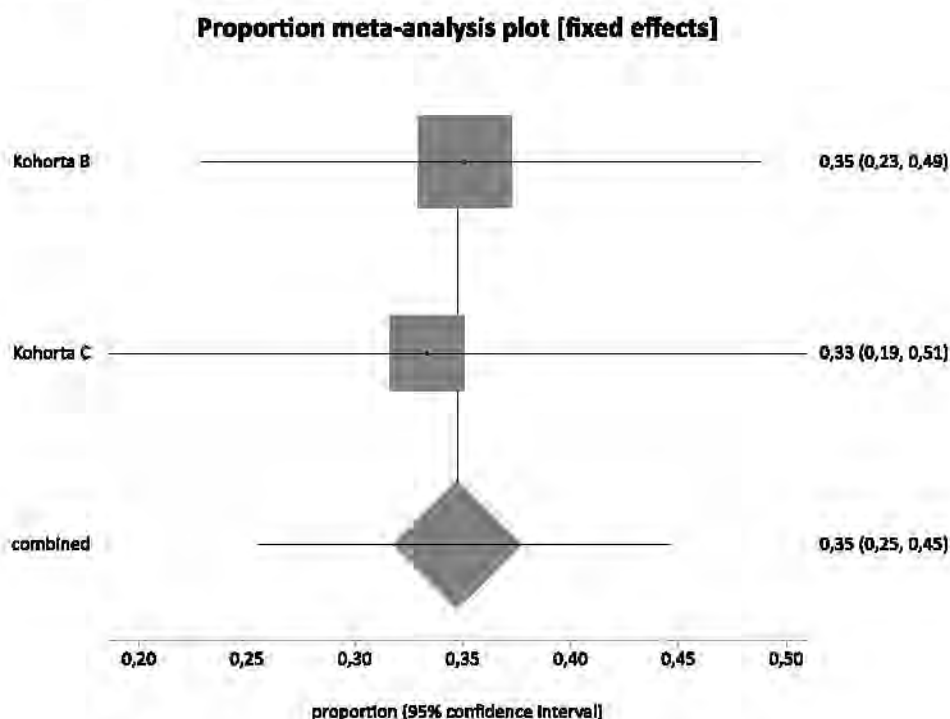
Ryc. 26. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): gorączka bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0888.



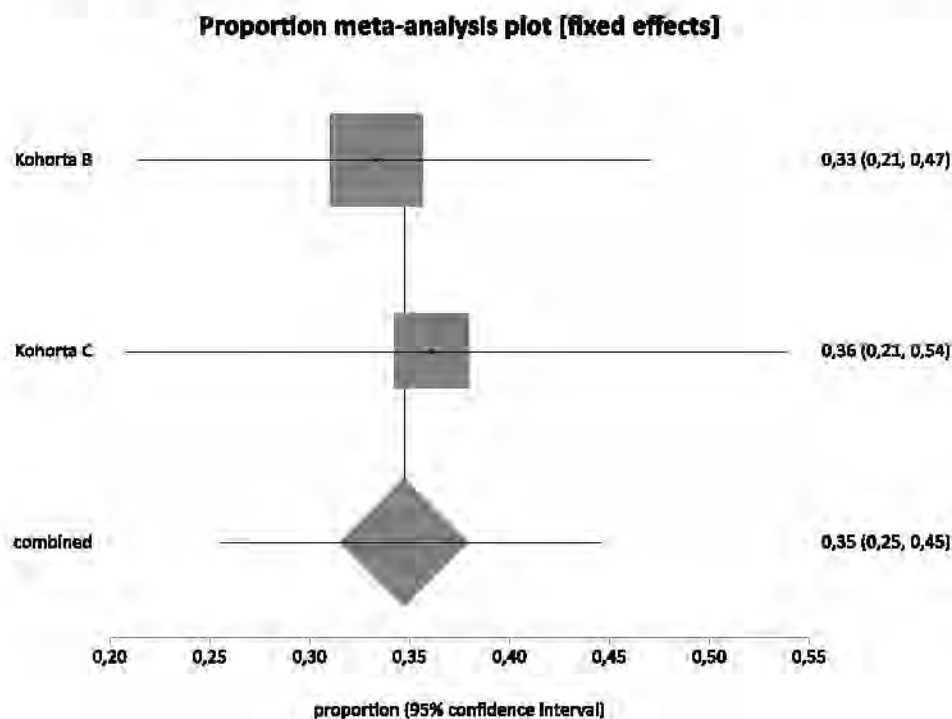
Ryc. 27. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): nudności bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,1574.



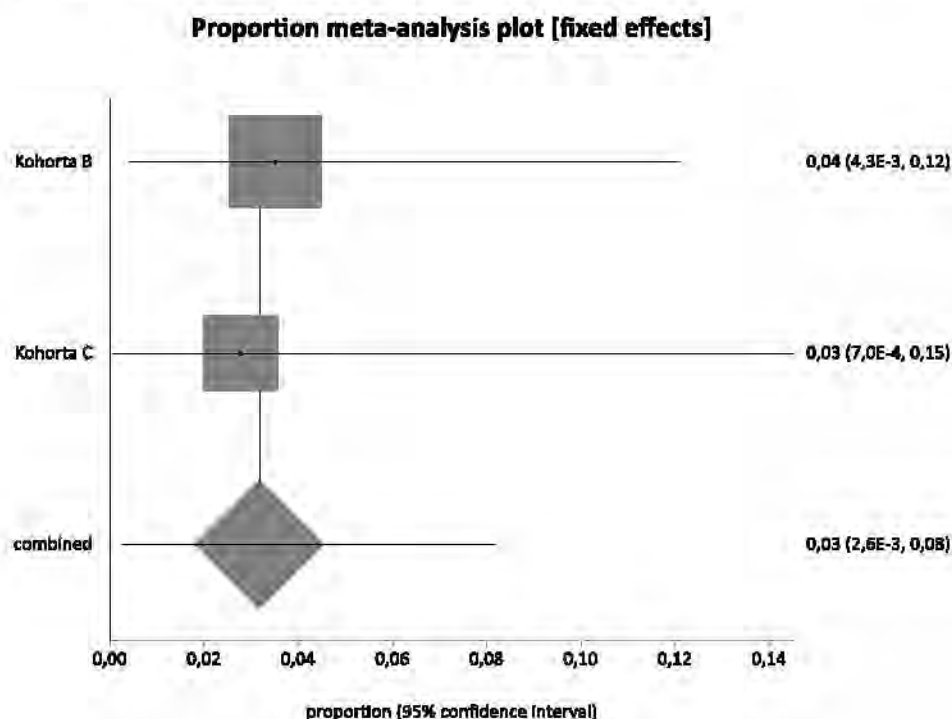
Ryc. 28. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): wymioty bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,8764.



Ryc. 29. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): biegunka bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,7767.



Ryc. 30. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): niewydolność oddechowa; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,9381.



4.3.1.2 Modyfikacje dawki lub przerwanie udziału w badaniu

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wykluczenia z badania Planchard 2016a siedmiu pacjentów (12%). Opóźnienie przyjęcia kolejnych dawek było konieczne u 35 (61%), a redukcja dawki była niezbędna u 20 pacjentów (35%). Ponad 80% zaplanowanej dawki dabrafenibu zostało przyjęte przez 33 pacjentów (58%), a ponad 80% zaplanowanej dawki trametynibu - 43 pacjentom (75%) (Tab. 25).

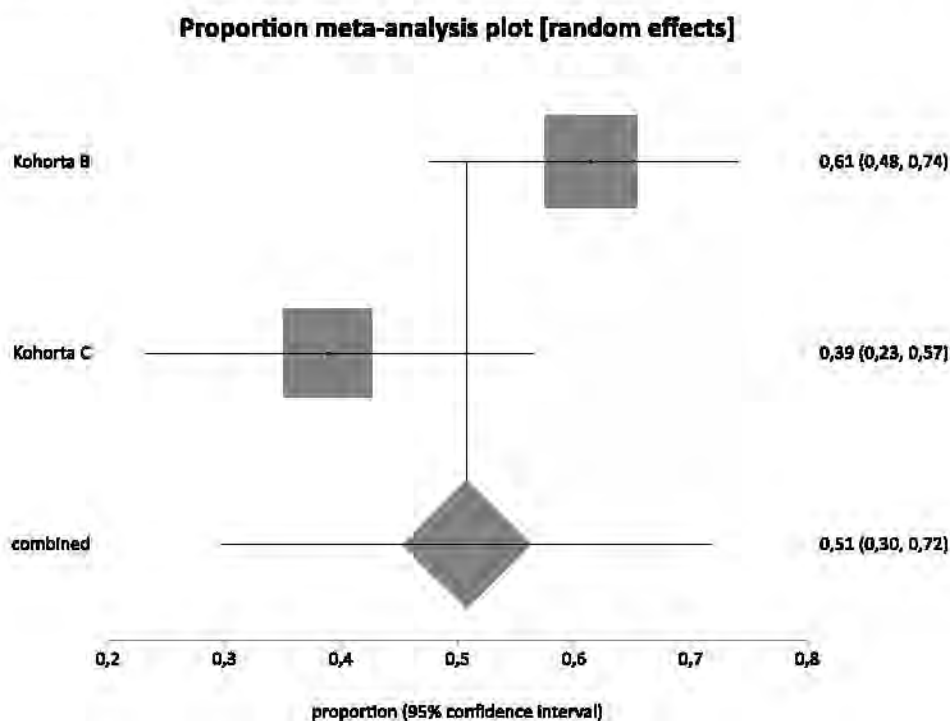
W badaniu Planchard 2017b zdarzenia niepożądane wywołały wykluczenie z badania 8 pacjentów (22%). 27 pacjentów (75%) wymagało redukcji dawki, a 14 pacjentów (39%) opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leczenia - Tab. 25.

W Tab. 25 przedstawiono wyniki metaanalizy proporcji dla obydwu analizowanych kohort. Metaanaliza proporcji wskazała, że opóźnienie kolejnej dawki było niezbędne u 50,8% (95% CI: 29,6-71,7%; Ryc. 31), a redukcja dawki u 54,9% pacjentów (95% CI: 18,1-88,8%; Ryc. 32). Udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych musiało przerwać 16,5% pacjentów (95% CI: 9,8-24,7%; Ryc. 33).

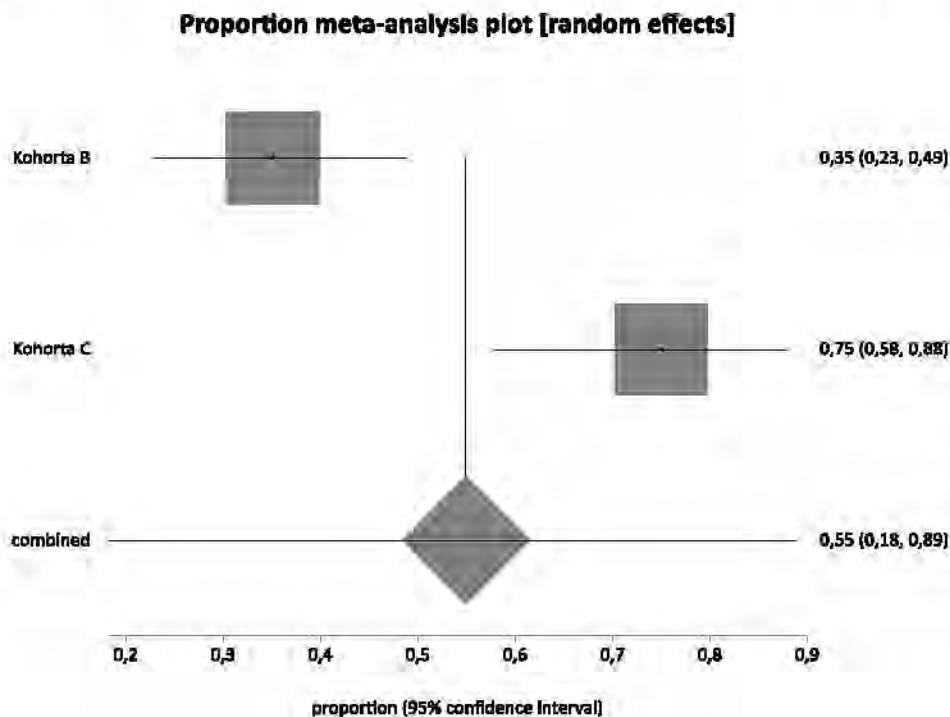
Tab. 25. Redukcja dawki, opóźnienia w podawaniu terapii oraz zaprzestanie uczestnictwa spowodowane działaniami niepożądanymi w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.

Parametr	Planchard 2016a			Planchard 2017b			Metaanaliza proporcji
	n	N	%	n	N	%	
Opóźnienie w podawaniu kolejnej dawki	35	57	61	14	36	39	Łączna proporcja: 50,8% (95% CI: 29,6-71,7%); Cochran Q p = 0,0359
Redukcja dawki	20	57	35	27	36	75	Łączna proporcja: 54,9% (95% CI: 18,1-88,8%); Cochran Q p = 0,0001
Zaprzestanie uczestnictwa w badaniu	7	57	12	8	36	22	Łączna proporcja: 16,5% (95% CI: 9,8-24,7%); Cochran Q p = 0,2121

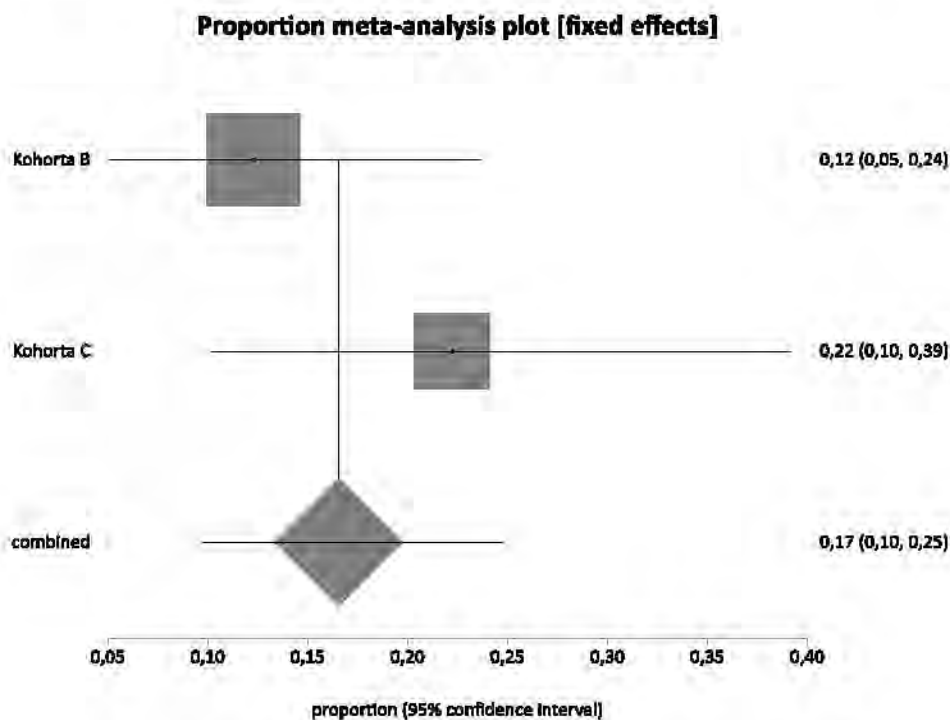
Ryc. 31. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): opóźnienie w podawaniu kolejnej dawki; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0359.



Ryc. 32. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C); redukcja dawki; proporcja (95% CI); Cochran Q $p = 0,0001$.



Ryc. 33. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C); zaprzestanie uczestnictwa w badaniu; proporcja (95% CI); Cochran Q $p = 0,2121$.



4.3.1.3 Zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych

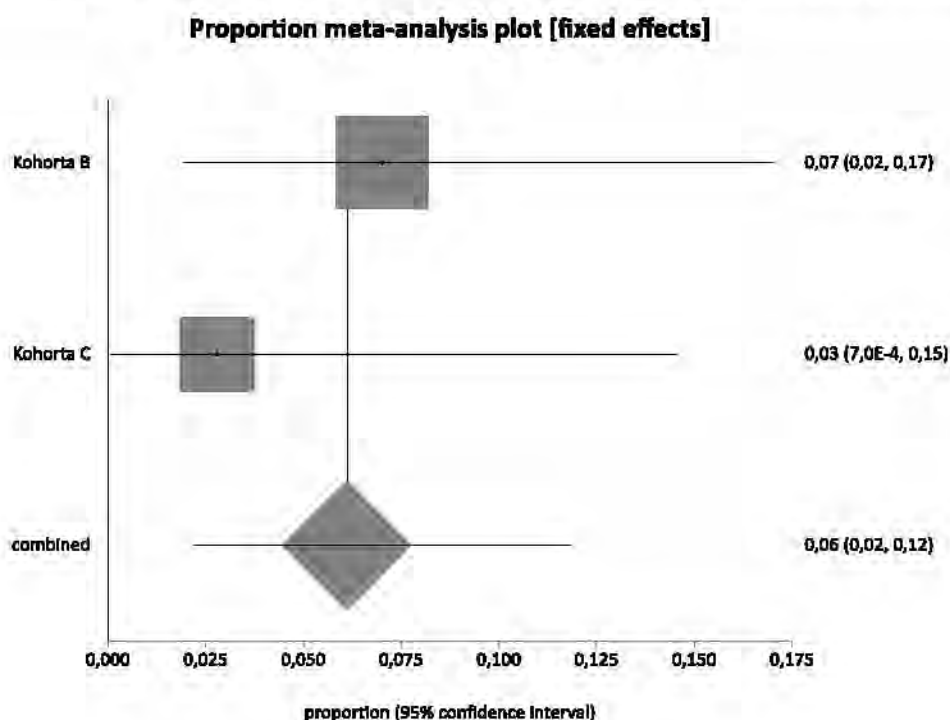
W badaniu Planchard 2016a (kohorta B) i w badaniu Planchard 2017b (kohorta C) zmarło odpowiednio 4 (7%) i 1 (3%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją (Tab. 26). Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do zgonu była niewydolność oddechowa w obu badaniach oraz gwałtowna progresja nowotworu, krwotok śródtrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy w badaniu Planchard 2016a.

Metaanaliza proporcji wykazała, że zgon nastąpił u 6,1% (95% CI: 2,2-11,8%) pacjentów stosujących terapię kojarzoną dabrafenibem i trametynibem (Ryc. 34).

Tab. 26. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny i zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.

Parametr	Planchard 2016a			Planchard 2017b			Metaanaliza proporcji
	n	N	%	n	N	%	
Zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem	4	57	7	1	36	3	Łączna proporcja: 6,1% (95% CI: 2,2-11,8%) Cochran Q p = 0,4386

Ryc. 34. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,4386.



4.3.2 Analiza bezpieczeństwa komparatora

Nie odnaleziono publikacji opisujących bezpieczeństwo stosowania docetakselu lub najlepszej terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*.

4.4 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

4.4.1 URPL

Do dnia 17 września 2018 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie dabrafenibu i trametynibu (URPL).

4.4.2 EMA

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić częściej niż u 10% pacjentów, związanych ze stosowaniem preparatu Tafinlar® należą brodawczaki, ból głowy, nudności, wymioty, nadmierne rogowacenie skóry, wypadanie włosów, wysypka, ból stawów, gorączka oraz zmęczenie (EMA Tafinlar).

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić częściej niż u 20% pacjentów, związanych ze stosowaniem preparatu Mekinist® należą wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności oraz trądzikowe zapalenie skóry (EMA Mekinist).

W przypadku stosowania preparatów Tafinlar® oraz Mekinist® w skojarzeniu najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które mogą wystąpić częściej niż u 20% pacjentów, związanych ze stosowaniem preparatów to gorączka, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, ból stawów oraz wysypka (EMA Tafinlar, EMA Mekinist).

W dokumencie EPAR dla preparatu Tafinlar® znalezionym na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia:

- nowych pierwotnych lub wtórnych zmian złośliwych,
- niewydolności nerek,
- zapalenia błony naczyniowej oka,
- toksyczności dla układu krążenia,
- toksyczności jąder,
- toksyczności rozwojowych.

Ponadto podano informację, iż terapia preparatem Tafinlar® jest niebezpieczna dla kobiet w ciąży oraz karmiących. W przypadku terapii skojarzonej z trametynibem istnieje ryzyko zatoru płucnego oraz zakrzepicy żył głębokich (EPAR Tafinlar, EMA Tafinlar).

W dokumencie EPAR dla preparatu Mekinist® znalezionym na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia:

- dysfunkcji skurczowej lewej komory,
- zdarzeń okulistycznych takich jak niedrożność żyły siatkówki lub oderwanie nabłonka barwnikowego siatkówki,
- zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc,
- niewydolności wątroby, podwyższenia ALAT lub AspAT,
- zdarzeń krwotocznych,
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- upośledzenia płodności u kobiet,
- toksyczności rozwojowej.

Ponadto podano informację, iż terapia preparatem Mekinist® jest niebezpieczna dla kobiet w ciąży oraz karmiących. W przypadku terapii skojarzonej z dabrafenibem istnieje ryzyko zatoru płucnego oraz zakrzepicy żył głębokich (EPAR Mekinist, EMA Mekinist).

4.4.3 FDA

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informację, iż najczęściej występującymi (ponad 20% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w związku z monoterapią preparatem Tafinlar® są nadmierne rogowacenie skóry, ból głowy, gorączka, ból stawów, brodawczaki, tysienie oraz zespół ręka-stopa. Najczęściej występującymi (ponad 20% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w związku z terapią skojarzoną preparatem Tafinlar® oraz trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca są gorączka, zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, suchość skóry, obniżenie apetytu, obrzęki, wysypka, drgawki, krwotok, kaszel oraz duszność (FDA Tafinlar®).

Ponadto podano informację o ryzyku wystąpienia:

- nowych zmian złośliwych,
- przekształcenia profilu genetycznego guza na dziki (bez mutacji *BRAF*),
- krwotoków,
- kardiomiopatii,
- zapalenia błony naczyniowej oka,
- poważnych powikłań po gorączce,
- poważnej toksyczności skórnej,
- hiperglikemii,
- niedoboru dehydrogenazy 6-fosforanowo-glukozowej oraz
- toksyczności płodowej

w związku z terapią preparatem Tafinlar® (FDA Tafinlar®).

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informację, iż najczęściej występującymi (ponad 20% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w związku z monoterapią preparatem Mekinist® są wysypka, biegunka oraz obrzęk limfatyczny. Najczęściej występującymi (ponad 20% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w związku z terapią skojarzoną preparatem Mekinist® oraz dabrafenibem (Tafinlar®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca są: gorączka, zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, suchość skóry, obniżony apetyt, obrzęk, wysypka, dreszcze, krwotok, kaszel oraz duszność.

Dodatkowo podano informację o ryzyku wystąpienia w związku z terapią preparatem Mekinist®:

- nowych zmian złośliwych,
- krwotoków,
- zapalenia okrężnicy, perforacji żołądkowo-jelitowej,
- żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
- kardiomiopatii,
- toksyczności narządu wzroku,
- śródmiąższowej choroby płuc,
- poważnych powikłań po gorączce,
- poważnej toksyczności skórnej,
- hiperglikemii,
- toksyczności płodowej.

4.5 Analiza efektywności praktycznej

Nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

Odnaleziono jedną publikację dotyczącą analizy efektywności praktycznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (Barlesi 2016). Było to francuskie badanie kohortowe (podtyp badania: IIIB; Tab. 5), w którym przez jeden rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013) zbierano informacje o pacjentach, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie przeprowadzono badanie w kierunku określenia występującej mutacji w jednym z 28 certyfikowanych ośrodków badań genetycznych. Oceny przeprowadzono w kierunku sześciu mutacji: EGFR, ALK, HER2, KRAS, *BRAF*, PIK3CA. Badanie Barlesi 2016 włączono do analizy skuteczności BSC (patrz rozdział 4.2.3). Opis oraz wyniki badania zostały przedstawione w rozdziale 4.2.

5 Ograniczenia

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych dowodów naukowych.

Jedynym odnalezionym badaniem, na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji było poprawnie zaprojektowane, niekontrolowane badanie drugiej fazy dotyczące zaawansowanego raka płuca z potwierdzoną mutacją *BRAF* - BRF113928 (Planchard 2016a, Planchard 2017b). Do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z badania BRF113928 zakwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią (kohorta B, N = 57; Planchard 2016a) oraz pacjentów wcześniej nieleczonych (kohorta C, N = 36; Planchard 2017b - ta sama terapia, ta sama jednostka chorobowa, inny moment włączenia leczenia). Mała liczba chorych, biorących udział w badaniu wynika z niewielkiego rozpowszechnienia mutacji *BRAF* V600 w populacji pacjentów z rakiem płuca (~2%). Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, że w Polsce rocznie diagnozuje się około 20 000 nowych przypadków raka płuca (Didkowska 2017). Zakładając, iż w około 85% przypadków to nowotwór niedrobnokomórkowy oraz, że w 1,88% chorych będzie występowała mutacja *BRAF* to liczba potencjalnych chorych wyniosłaby około 320 osób (w całej populacji pacjentów z rakiem płuca - bez względu na stopień zaawansowania; Szczeklik 2016, Barlesi 2016). Liczba ta zmniejszyłaby się jeszcze bardziej biorąc pod uwagę analizowaną populację tj. chorzy w bardzo zaawansowanym stadium. Dodatkowo w chwili obecnej badanie genetyczne w kierunku mutacji *BRAF* nie jest jeszcze powszechnie stosowane w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce, chociaż badania takie są zalecane przez najnowsze europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO 2018). W związku z powyższym, populacja potencjalnych uczestników kwalifikujących się do badania jest bardzo ograniczona, a zorganizowanie poprawnie zaprojektowanego badania randomizowanego na większej liczbie chorych byłoby trudne do zrealizowania. Zaznaczyć należy, że obie zakwalifikowane publikacje, opisujące kohortę B i C badania BRF113928, charakteryzowały się dużą wiarygodnością i uzyskały siedem punktów na osiem możliwych do zdobycia wg skali oceny badań jednoramiennych NICE. Jeden punkt został odjęty za brak opisu przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów, prawdopodobnie spowodowany małą liczebnością populacji biorącej udział w badaniu.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewielka liczba oraz niska jakość dowodów dotyczących skuteczności komparatorów (BSC oraz docetakselu stosowanego w monoterapii) w ocenianym wskazaniu. Spowodowane jest to tak jak powyżej, rzadkim występowaniem mutacji *BRAF* w populacji chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca.

Efektywność zastosowania najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego raka płuca przedstawiono na podstawie badania kohortowego Barlesi 2016 (podtyp badania IIIB wg AOTMiT). Badanie Barlesi 2016 miało na celu zebranie danych z okresu 1 roku dotyczących charakterystyki, profilu najczęstszych mutacji genetycznych oraz wyników leczenia populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dane dotyczące mutacji *BRAF* były dostępne z 13 906 analiz molekularnych, wśród których mutację *BRAF* odnaleziono u 262 pacjentów (1,88%). Po wykonanym badaniu genetycznym pacjenci byli leczeni przez lokalny multidyscyplinarny zespół w oparciu o najnowsze wytyczne postępowania klinicznego. Wobec powyższego zastosowane leczenie u pacjentów z mutacją *BRAF* w drugiej linii leczenia było różnorodne i stanowiło:

najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, 57%), taksoidy (15%), erlotynib (8%), pemetreksed (8%) lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego (5%), które mogło zwiększać skuteczność przypisywaną BSC (Ryc. 12., rozdział 4.2.1.4). W pierwszej linii leczenia 52% pacjentów z mutacją BRAF otrzymało schematy lekowe z pemetreksedem (35%), winorelbina (3%) i z taksanami (14%; Ryc. 11, rozdział 4.2.1.4). W publikacji Barlesi 2016 nie wskazano pozostałych leków stosowanych w powyższych schematach chemioterapii w pierwszej linii leczenia. Niemniej jednak według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia z wyżej wymienionymi lekami stosowane są schematy lekowe ze związkami platyny (ESMO 2018, PTOC 2014). Tym samym można przyjąć, że połowa pacjentów była po niepowodzeniu leczenia chemioterapią z solami platyny. Ponadto pełne wyniki efektywności leczenia dostępne były dla części populacji z określoną mutacją, zidentyfikowaną na początku badania. Według Barlesi i wsp. 2016 wynikało to z przeprowadzenia badania w warunkach codziennej praktyki klinicznej, do której zaangażowano dużą liczbę pacjentów (ponad 17 tys.) oraz osób z personelu medycznego wykonujących badanie (około 3800 osób). Ze względu na to autorzy musieli zaakceptować fakt, iż część danych była niepełna. Z tego powodu efekty leczenia dla każdej z grup oszacowane są tylko dla tej populacji, dla której dostępne były pełne dane. Pomimo wymienionych ograniczeń oraz ze względu na brak dowodów naukowych z wyższego poziomu wiarygodności, wynikający z rzadkiego występowania mutacji BRAF w ocenianej populacji, wyniki z badania Barlesi 2016 przyjęto jako wynik skuteczności BSC. Jest to podejście konserwatywne ponieważ wyżej wymienione leczenie aktywne może zwiększać skuteczność przedstawianą jako skuteczność najlepszej terapii podtrzymującej.

Efektywność drugiego komparatora tj. docetakselu oceniano na podstawie metaanalizy sieciowej Li 2018, której celem było zbadanie skuteczności dostępnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w drugiej lub dalszej linii leczenia. Porównanie ocenianej interwencji z docetakselem przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego wykonanego za pomocą techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Technika MAIC polega na pośrednim dopasowaniu poszczególnych uczestników jednego badania do poszczególnych uczestników innego badania, a następnie porównanie wyników w dopasowanych populacjach. W związku z powyższym należy wyniki takiego porównania interpretować z ostrożnością. Zastosowanie techniki MAIC było niezbędne w celu włączenia jednoramiennego badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem do sieci porównań i porównanie z docetakselem (Ryc. 1, rozdział 4.1).

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego dotyczącego skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów. Ze względu na heterogeniczność populacji oraz metodyki badań (brak grup kontrolnych) przedstawiono jedynie porównanie jakościowe w postaci zestawienia wyników skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz komparatorów.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów. Powyższe źródła danych przeszukano również pod kątem badań dotyczących komparatorów: docetakselu oraz najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF. Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, natomiast badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań randomizowanych dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600. W związku z tym do analizy bezpieczeństwa i skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 włączono nierandomizowane, niekontrolowane badanie drugiej fazy, którego wyniki przedstawiono w publikacji Planchard 2017b i Planchard 2016a, a zaktualizowane wyniki w publikacji Planchard 2017a, raporcie EMA 2017. Włączone nierandomizowane badanie drugiej fazy, uzyskało 7 na 8 punktów w skali NICE. Jeden punkt odjęto za brak przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów

Do analizy włączono kohortę C (N = 36; Planchard 2017b) oraz B (N = 57; Planchard 2016a) z badania BRF113928, w których populacja przyjmowała terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem odpowiednio jako pierwszą lub drugą lub kolejną linię leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600. W badaniu zakwalifikowanym do analizy oceniano takie punkty końcowe jak: ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie bez progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) i bezpieczeństwo terapii.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Odnaleziono jedną publikację dotyczącą analizy efektywności praktycznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600: Barlesi 2016. Wyniki badania zostały włączone do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w analizowanej populacji. Dodatkowo odnaleziono jeden niesystematyczny przegląd dotyczący efektywności praktycznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 - Baik 2017. Nie spełnił on kryteriów włączenia do analizy. Wnioski płynące z publikacji Baik 2017 przedstawiono w rozdziale 6.2.3.

Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów: najlepszej terapii podtrzymującej oraz monoterapii docetakselu

Nie odnaleziono randomizowanych badań oceniających terapię komparatorami w ocenianej populacji. W związku z tym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa BSC wykorzystano francuskie ogólnonarodowe badanie kohortowe Barlesi 2016 (badanie typu IIIB wg wytycznych AOTMiT), mające na celu zbadanie częstości występowania poszczególnych mutacji w niedrobnokomórkowym raku płuca w tym mutacji BRAF. W badaniu Barlesi 2016 ponad połowa pacjentów (57%) w drugiej linii leczenia oraz 33% pacjentów w pierwszej linii leczenia przyjmowała BSC. Ze względu na brak jakichkolwiek możliwości odnalezienia dowodów skuteczności BSC w ocenianej populacji zdecydowano się włączyć badanie Barlesi 2016 pomimo powyższych ograniczeń. Przyjęto ogólne wyniki skuteczności leczenia terapiami I oraz II linii chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF jako wyniki dotyczące skuteczności BSC. Jest to podejście konserwatywne ponieważ zastosowane leczenie aktywne może zwiększać skuteczność przedstawianą jako skuteczność najlepszej terapii podtrzymującej.

Do oceny drugiego komparatora tj. docetakselu wykorzystano metaanalizę sieciową Li 2018, która miała na celu analizę skuteczności dostępnych terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka niedrobnokomórkowego w drugiej lub dalszej linii leczenia. W celu porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z docetakselem autorzy metaanalizy Li 2018 wykorzystali technikę Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC), która polega na pośrednim dopasowaniu poszczególnych uczestników jednego badania do poszczególnych uczestników innego badania, a następnie porównanie wyników w dopasowanych populacjach.

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Populacja leczona w pierwszej linii leczenia

Analiza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia została wykonana na podstawie publikacji pełnotekstowej Planchard 2017b, w której zakończono zbieranie wyników dnia 28 kwietnia 2017 roku.

Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca). Ogólną odpowiedź na leczenie w badaniu Planchard 2017b osiągnęło 64% (95% CI: 46-79%; 23 osoby) pacjentów, zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Pewna różnica w ocenie badaczy i niezależnej komisji pojawiła się w przypadku stopnia kontroli choroby (ang.

disease control rate, DCR). W ocenie badaczy DCR wyniósł 75% (95% CI: 58-88%; 27 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 72% (95% CI: 55-86%; 26 osób).

W badaniu Planchard 2017b mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badaczy wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,0-16,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 miesiąca; Ryc. 15). Progresję lub zgon zaobserwowano u 24 z 36 pacjentów (67%). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji w opinii badaczy zaobserwowano u odpowiednio 26 z 36 pacjentów (72%; 95% CI: 53-84%), 15 z 36 pacjentów (43%; 95% CI: 25-60%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 5-33%). Z kolei w opinii niezależnej komisji 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji w opinii badaczy osiągnęło odpowiednio 24 z 36 pacjentów (68%; 95% CI: 50-82%), 19 z 36 pacjentów (54%; 95% CI: 35-70%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 4-38%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu Planchard 2017b wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji.

Powyższa różnica w PFS oraz DOR pomiędzy oceną badaczy, a oceną niezależnej komisji była spowodowana tym, że komisja nie uwzględniła w swojej analizie wyników ostatnich badań kontrolnych przeprowadzonych u 5 pacjentów, którzy w opinii badaczy, doznali progresji choroby. Powyższa grupa 5 pacjentów nie przechodziła późniejszych badań kontrolnych. Podjęto decyzję o włączeniu tej grupy do kolejnej terapii przeciwnowotworowej. W związku z tym ich wyniki zostały ocenzone i nieuwzględnione przez niezależną komisję.

Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej Planchard 2017b zgon nastąpił u mniej niż połowy uczestników badania tj. 17 z 36 pacjentów (47%) w związku z tym na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite zaobserwowano odpowiednio u : 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% pacjentów (95% CI: 33-67%).

W Tab. 27 zebrano wszystkie najważniejsze wyniki z publikacji Planchard 2017b dotyczące zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF600.

Tab. 27. Najważniejsze wyniki z badania Planchard 2017b.

Punkt końcowy	Publikacja pełnotekstowa Planchard 2017b	
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N	23/36 (64%)	23/36 (64%)
Stopień kontroli choroby (DCR), n/N	27/36 (75%)	26/36 (72%)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,9 miesięcy (95% CI: 7,0-16,6)	14,6 miesięcy (95% CI: 7,0-22,1)
6-miesięczny PFS	26/36 (72%)	24/36 (68%)
Roczny PFS	15/36 (43%)	19/36 (54%)
Dwuletni PFS	6/36 (17%)	6/36 (17%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	10,4 miesięcy (95% CI: 8,3-17,9)	15,2 miesięcy (95% CI: 7,8-23,5)
Przeżycie całkowite (OS), mediana	24,6 miesięcy (95% CI: 12,3-nie osiągnięto)	-

Populacja leczona w drugiej lub dalszej linii leczenia

Analiza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w drugiej lub dalszej linii leczenia została wykonana na podstawie publikacji pełnotekstowej, w której zakończono zbieranie wyników dnia 7 października 2015 roku. Przedstawiono również zaktualizowane wyniki pochodzące z dłuższego czasu obserwacji tj. do 8 sierpnia 2016 roku. Przedłużone wyniki przedstawiono na podstawie raportu EMA (2017) i abstraktu konferencyjnego (Planchard 2017a).

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu Planchard 2016a. Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). ORR w badaniu Planchard 2016a osiągnęło 63,2% pacjentów (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji. Stopień kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) w ocenie badaczy był równy 78,9% (95% CI: 66,1-88,6%; 45 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 75,4% (95% CI: 62,2-85,9%; 43 osoby). Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wynosiła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której ORR w ocenie badaczy osiągnęło 66,7% pacjentów (95% CI: 52,9-78,6%; 38 pacjentów), a w ocenie niezależnej komisji - 63,2% pacjentów (95% CI: 49,3-75,6%; 36 pacjentów).

W badaniu Planchard 2016a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badaczy wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca). W czasie obserwacji pacjentów, którego mediana była równa 11,6 miesiąca, progresję lub zgon zaobserwowano u 32 z 57 pacjentów (56%). Sześciomiesięczne PFS osiągnęło 37 z 57 pacjentów (65%; 95% CI: 51-76%). Zaktualizowana mediana czasu obserwacji była równa 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca). W tym czasie mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca). Roczne przeżycie wolne od progresji uzyskało 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), a dwuletnie - 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu Planchard 2016a wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9-18,3 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 9 miesięcy (95% CI: 5,8-17,6 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Mediana DOR dla przedłużonego czasu obserwacji (mediana 16,2 miesiąca; średnia 13,8 miesiąca) była równa 9,8 miesiąca w ocenie badaczy (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto).

Do momentu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej możliwe było jedynie oszacowanie mediany OS ponieważ zgon nastąpił u mniej niż połowy uczestników. Oszacowano medianę OS na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Po sześciu miesiącach udziału w badaniu zgon nie nastąpił u 47 z 57 pacjentów (82%). Do momentu zakończenia zbierania zaktualizowanych danych zmarło 33 pacjentów (58%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI 14,3-nie osiągnięto). Roczne przeżycie osiągnęło 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie zaobserwowano u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%).

W Tab. 28 zebrano wszystkie najważniejsze wyniki z głównego włączonego badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Tab. 28. Najważniejsze wyniki z badania Planchard 2016a oraz z przedłużonego czasu obserwacji (Planchard 2016a, EMA 2017, Planchard 2017a).

Punkt końcowy	Publikacja pełnotekstowa Planchard 2016a*	
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N	36/57 (63,2%)	36/57 (63,2%)
Stopień kontroli choroby (DCR), n/N	45/57 (78,9%)	43/57 (75,4%)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	9,7 miesiący (95% CI: 6,9-19,6)	8,6 miesiący (95% CI: 5,2-19,1)
Sześciomiesięczne PFS, n/N	37/57 (64,9%)	37/57 (64,9%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	9 miesiący (95% CI: 6,9-18,3)	9 miesiący (95% CI: 5,8-17,6)
Przeżycie całkowite (OS), mediana	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto
Dane z przedłużonego okresu obserwacji - Planchard 2017a, EMA 2017**		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N	38/57 (66,7%)	36/57 (63,2%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	9,8 miesiący (95% CI: 6,9-16,0)	12,6 miesiący (95% CI: 5,8-nie osiągnięto)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,2 miesiący (95% CI: 6,9-16,7)	8,6 miesiący (95% CI: 5,2-16,8)
Roczny PFS,	43% (95% CI: 29,8-55,7%)	-
Dwuletni PFS,	22% (95% CI: 11,4-35,6%)	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	18,2 miesiący (95% CI: 14,3-nie osiągnięto)	-
Roczny OS,	66 (95% CI: 52,4-77,1%)	-
Dwuletni OS,	39 (95% CI: 25,5-52,1%)	-

* mediana okresu obserwacji 11,6 miesiąca

** mediana okresu obserwacji 16,2 miesiąca

W populacji przyjmującej dabrafenib i trametynib jako pierwszą linię leczenia wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia. Najczęściej występujące (u co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie C to gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, spadek apetytu, suchość skóry oraz wymioty. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (u co najmniej 2 pacjentów) to gorączka, wzrost poziomu ALAT, nadciśnienie oraz wymioty.

Podczas stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w co najmniej drugiej linii leczenia niemal wszyscy pacjenci doświadczyli działania niepożądanego (56 z 57 pacjentów; 98%), a niemal połowa pacjentów (28 z 57 pacjentów; 49%) doświadczyła ciężkiego działania niepożądanego stopnia 3-4. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka, nudności, biegunka, wymioty, astenia i spadek apetytu. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia można wymienić neutropenię, hiponatremię oraz anemię. Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka oraz anemia.

Metaanaliza proporcji wykazała, że co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 98,3% pacjentów (95% CI: 94,8-99,9%), a co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia u 58,6% pacjentów (95% CI: 38,9-77,0%). Najczęściej występującymi (u powyżej 30% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi w połączonych populacjach były: gorączka (54%; 95% CI: 36,6-70,9%), nudności (46%; 95% CI: 36,3-56,3%), wymioty (35%; 95% CI: 25,4-44,6%) oraz biegunka (35%; 95% CI: 25,5-44,6%). Najcięższym, najczęściej powodującym zgon zdarzeniem niepożądanym jest niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1%; 95% CI: 0,3-8,2%), a u dwóch z nich wywołała zgon. Zgon z powodu ciężkich zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6,1% pacjentów (95% CI: 2,2-11,8%), które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją.

6.2.2 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów

Oceny skuteczności docetakselu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 dokonano na podstawie przeglądu systematycznego Li 2018. W przeglądzie systematycznym Li 2018 porównano skuteczność różnych terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Badanie jednoramienne dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametynibu włączono do metaanalizy sieciowej za pomocą techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) poprzez badanie niwolumabu - CheckMate057. Technika MAIC polega na pośrednim dopasowaniu poszczególnych uczestników jednego badania do poszczególnych uczestników innego badania, a następnie porównanie wyników w dopasowanych populacjach. Za pomocą techniki MAIC wykazano przewagę skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapią docetakselem. W Tab. 29 zebrano wyniki metaanalizy Li 2018 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

Tab. 29. Wyniki metaanalizy Li 2018 dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w porównaniu z docetakselem (Li 2018).

Interwencja	OR vs docetaksel (95% CI)		HR vs docetaksel (95% CI)			
	ORR	DCR	6-mc PFS	12-mc PFS	12-mc OS	24-mc OS
Dabrafenib + trametynib	13,21 (5,47-33,02)	3,34 (1,37-9,09)	0,28 (0,17-0,47)	0,32 (0,16-0,59)	0,39 (0,20-0,71)	0,41 (0,11-1,41)

Ocenę efektywności schematu chemioterapii opartego na pemetreksedzie oraz najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) przeprowadzono na podstawie ogólnonarodowego badania przeprowadzonego we Francji (Barlesi 2016), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia (pierwszej lub drugiej). Badanie Barlesi 2016 było poprawnie zaprojektowanym prospektywnym badaniem kohortowym z równoczesową grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB). Jakość badania została oceniona przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badania kohortowego. W ocenie uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych. Włączone badania charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8 punktów na 9 możliwych. Obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia oceniających.

W badaniu zebrano dane dotyczące 18 000 osób wśród których około 262 osób miało mutację *BRAF*, a około 140 z nich było w zaawansowanym stadium choroby (III-IV stadium). Dane dotyczące linii leczenia były dostępne dla 230 pacjentów z mutacją *BRAF*. Informacje dotyczące zastosowanego leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia pochodziły od odpowiednio 146 i 106 pacjentów. Pacjenci w pierwszej linii terapii stosowali: najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbinie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Wśród pacjentów leczonych w drugiej linii 60 (57%) osób otrzymywało BSC. Pozostała część populacji przyjmowała aktywne leczenie takie jak: taksany (15%), pemetreksed (8%), erlotynib (8%) lub leczenie eksperymentalne w badaniu klinicznym (5%). Pomimo stosowania powyższego leczenia aktywnego oraz ze względu na brak dowodów naukowych z wyższego poziomu wiarygodności, wynikający z rzadkiego występowania mutacji *BRAF* w ocenianej populacji, wyniki z badania Barlesi 2016 przyjęto jako wynik skuteczności chemioterapii opartej na pemetreksedzie (w pierwszej linii leczenia) oraz skuteczności BSC (w drugiej linii leczenia). Jest to podejście konserwatywne, gdyż aktywne leczenie może zwiększać skuteczność przypisywaną BSC. Dodatkowo ze względu na dużą liczbę badanych (około 18 tysięcy) oraz dużą liczbę osób z personelu medycznego wykonujących badanie (około 3800 osób) poszczególne wyniki są niepełne tj. przedstawione są jedynie dla tej części populacji wyjściowej, dla której te wyniki były dostępne. Mimo powyższych ograniczeń zdecydowano się włączyć badanie Barlesi 2016 do analizy. Jednak wyniki tej analizy należy interpretować z dużą ostrożnością.

W pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 23% pacjentów (95% CI: 15%-30,8%; 23 osoby) ze 109 osób dla których dostępne były dane.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) podczas pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 132 pacjentów. Mediana PFS pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii terapii wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,6-12,3 miesiąca). 6-miesięczny PFS uzyskało 57% pacjentów (95% CI: 47,8-65,7%), a roczny PFS - 42% pacjentów (95% CI: 32,3-50,9%).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego podczas stosowania pierwszej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* nie były raportowane w badaniu Barlesi 2016.

Ogólna odpowiedź na leczenie w pierwszej linii leczenia wśród pacjentów będących wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby wyniosła 23% (95% CI: 13,0%-32,7%) tj. 16 z 70 osób dla których dostępne były takie dane. Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji dostępne były dla 81 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Medianę przeżycia bez progresji choroby w tej populacji oszacowano na 5,6 miesiące (95% CI: 4,2-7,1 miesiąca). Sześciomiesięczne i roczne PFS wyniosło odpowiednio 46,5% (95% CI: 35,0-57,9%) i 26,2% (95% CI: 15,1-37,2%).

Z zebranych na podstawie publikacji Barlesi 2016 danych wynika, że w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało jedynie 9% (95% CI: 1,4%-15,6%) z 57 osób, dla których dane były dostępne.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji podczas drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 71 pacjentów. Mediana PFS pacjentów leczonych w drugiej linii wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI: 1,4-6,1 miesiąca). Sześciomiesięczny PFS osiągnęło 41% pacjentów (95% CI: 28,7-53,9%), a dwunastomiesięczny PFS - 18% pacjentów (95% CI: 6,2-30,1%).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego podczas drugiej linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* były dostępne dla 129 pacjentów. Mediana OS pacjentów leczonych w ramach drugiej linii wyniosła 13,8 miesiąca (95% CI: 8,5-21,9 miesiąca). Sześciomiesięczny OS osiągnęło 68% pacjentów (95% CI: 59,5-76,2%), a dwunastomiesięczny - 52% pacjentów (95% CI: 42,4-61,6%).

Wyniki skuteczności terapii zastosowanej w drugiej linii leczenia w populacji pacjentów z mutacją *BRAF*, będących wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, były bardziej niekorzystne. Ogólna odpowiedź na leczenie w drugiej linii wyniosła około 5% (95% CI: 0,0%-11,8%). Jednocześnie przy medianie przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 2,6 miesiąca, odsetek 6-miesięcznego i 12-miesięcznego PFS oszacowano na odpowiednio 36% (95% CI: 22,1-49,2%) i 14% (95% CI: 2,5-25,8%). Mediana przeżycia ogólnego wyniosła 9,0 miesiące (95% CI: 6,0-13,5%), a przeżycie 6-miesięczne i 12-miesięczne osiągnęło odpowiednio 62% (95% CI: 50,5-72,6%) i 39% (95% CI: 26,8-52,0%) pacjentów.

Z danych przedstawionych w publikacji Barlesi 2016 wynika, iż standardowa terapia leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600, w tym stosowanie samego BSC, ma bardzo niską skuteczność.

6.2.3 Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów

W Tab. 30 oraz Tab. 31 dokonano porównania jakościowego dostępnych wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz skuteczności komparatorów tj. chemioterapii opartej na pemetreksedzie w pierwszej linii leczenia oraz BSC i docetakselu w drugiej i dalszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF. Zestawienie wykonano na podstawie publikacji włączonych do przeglądu systematycznego: Planchard 2016a, Planchard 2017a, Planchard 2017b i raportu EMA 2017 dotyczących ocenianej interwencji, Barlesi 2016 dotyczącej skuteczności BSC i Li 2018 oraz Sasane 2017 dotyczącej skuteczności monoterapii docetakselem.

Ze względu na heterogeniczność badań nie przedstawiono porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe. Wskazuje ono na wyższą skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia w porównaniu do komparatorów wyrażoną poprzez:

- wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł 64% w porównaniu do 23% w przypadku komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby,
- wydłużenie mediany PFS, które dla ocenianej interwencji było równe od 10,9 do 14,6 miesiąca, w zależności od zespołu oceniającego skuteczność leczenia, a dla komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby 5,6 miesiąca,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS odpowiednio 70% i 48% dla terapii skojarzonej oraz 46,5% i 26,2% dla terapii komparatorem w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

Porównanie jakościowe wyników dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w drugiej linii leczenia w porównaniu do komparatorów wskazuje na:

- znacznie wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł około 65% w porównaniu do 5% lub 12% dla odpowiednio terapii zastosowanej w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016 i docetakselem,
- wydłużenie mediany PFS, które dla ocenianej interwencji było równe od 8,6 do 10,2 miesiąca, w zależności od zespołu oceniającego skuteczność leczenia, a w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016 oraz dla monoterapii docetakselem odpowiednio 2,6 i 4,2 miesiąca,
- wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS odpowiednio 65% i 43% dla terapii skojarzonej oraz 36% i 14% dla terapii zastosowanej w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016,
- wydłużenie mediany OS o 9,2 i 8,9 miesiąca w porównaniu do odpowiednio terapii zastosowanej w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016 i monoterapii docetakselem, a co za tym idzie zwiększenie odsetka półrocznego i rocznego OS.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z terapią zastosowaną w ogólnej populacji pacjentów z mutacją *BRAF* w badaniu Barlesi 2016 było spójne z powyższym porównaniem i wskazywało na przewagę terapii skojarzonej (Tab. 31).

Jednak przedstawione zestawienie wyników ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 30. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard (2016a, Planchard 2017a, EMA 2017) [†]		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016 [*]	
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> [‡]	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	64% (95% CI: 46-79%)	64% (95% CI: 46-79%)	23% (95% CI: 15,0-30,8%)	23% (95% CI: 13,0-32,7%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	10,4 mies. (95% CI: 8,3-17,9)	15,2 mies. (95% CI: 7,8-23,5)	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	75% (95% CI: 58-88%)	72% (95% CI: 55-86%)	-	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,9 mies. (95% CI: 7,0-16,6)	14,6 mies. (95% CI: 7,0-22,1)	7,5 mies. (95% CI: 5,6-12,3)	5,6 mies. (95% CI: 4,2-7,1)
6-miesięczny PFS	72% (95% CI: 53-84%)	68% (95% CI: 50-82%)	57% (95% CI: 47,8-65,7%)	46,5% (95% CI: 35,0-57,9%)
Roczny PFS	43% (95% CI: 25-60%)	54% (95% CI: 35-70%)	42% (95% CI: 32,3-50,9%)	26,2% (95% CI: 15,1-37,2%)
Dwuletni PFS	17% (95% CI: 5-33%)	17% (95% CI: 4-38%)	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	24,6 mies. (95% CI: 12,3-nie osiągnięto)	-	-	-
6-miesięczny OS	91% (95% CI: 74-97%)	-	-	-
Roczny OS	74% (95% CI: 54-85%)	-	-	-
Dwuletni OS	51% (95% CI: 33-67%)	-	-	-

[†] jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

^{*} poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTMiT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

[‡] 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowi pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania.

Tab. 31. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard (2016a, Planchard 2017a, EMA 2017) [†]		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016*		Skuteczność docetakselu (Sasane 2017)**
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> [†]	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	66,7% (95% CI: 52,9-78,6%)	63,2% (95% CI: 49,3-75,6%)	9% (95% CI: 1,4%-15,6%)	5% (95% CI: 0,0%-11,8%)	12% (95% CI: bd)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	9,8 mies. (95% CI: 6,9-16,0)	12,6 mies. (95% CI: 5,8-nie osiągnięto)	-	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	78,9 (95% CI: 66,1-88,6%)	75,4 (95% CI: 62,2-85,9%)	-	-	55% (95% CI: bd)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,2 mies. (95% CI: 6,9-16,7)	8,6 mies. (95% CI: 5,2-16,8)	3,1 mies. (95% CI: 1,4-6,1)	2,6 mies. (95% CI: 1,3-4,1)	4,2 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny PFS	65% (65%; 95% CI: 51-76%)	65% (65%; 95% CI: 51-76%)	41% (95% CI: 28,7-53,9%)	36% (95% CI: 22,1-49,2%)	-
Roczny PFS	43% (95% CI: 29,8-55,7%)	-	18% (95% CI: 6,2-30,1%)	14% (95% CI: 2,5-25,8%)	-
Dwuletni PFS	22% (95% CI: 11,4-35,6%)	-	-	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	18,2 mies. (95% CI: 14,3-nie osiągnięto)	-	13,8 mies. (95% CI: 8,5-21,9%)	9,0 mies. (95% CI: 6,0-13,5%)	9,3 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny OS	82% (95% CI: bd)	-	68% (95% CI: 59,5-76,2%)	62% (95% CI: 50,5-72,6%)	-
Roczny OS	66% (95% CI: 52,4-77,1%)	-	52% (95% CI: 42,4-61,6%)	39% (95% CI: 26,8-52,0%)	-
Dwuletni OS	39% (95% CI: 25,5-52,1%)	-	-	-	-

[†] jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w co najmniej II leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

* poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTMIT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

** abstrakt konferencyjny, w którym opisano wyniki porównania pośredniego metodą MAIC terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z docetaksalem stosowanych w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzonego w ramach metaanalizy sieciowej Li 2018, zakwalifikowanej do niniejszego opracowania;

[‡] 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowi pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

6.3.1.1 Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny - Li 2018. Przegląd Li 2018 został oceniony jako przegląd o wysokiej jakości uzyskując 9 punktów w skali AMSTAR. W opracowaniu porównywano skuteczność różnych terapii wcześniej leczonego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Za pomocą techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) do porównania pośredniego włączono jednoramienne badanie dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametynibu. Tym samym wykazano przewagę skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapią docetakselem. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem charakteryzowała się znacznie wyższym ilorazem szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (OR = 13,21; 95% CI: 5,47-33,02) oraz na uzyskanie stabilizacji choroby (OR = 3,34; 95% CI: 1,37-9,09) niż terapia docetakselem. Jednocześnie terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z docetakselem wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem progresji choroby w ciągu sześciu i dwunastu miesięcy (odpowiednio HR = 0,28; 95% CI: 0,17-0,47 i HR = 0,32; 95% CI: 0,16-0,59) i mniejszym ryzykiem zgonu w ciągu dwunastu i dwudziestu czterech miesięcy (odpowiednio HR = 0,39; 95% CI: 0,20-0,71 i HR = 0,41; 95% CI: 0,11-1,41).

6.3.1.2 Opracowania wtórne wykluczone z przeglądu

Publikacja Baik 2017 jest niesystematycznym przeglądem publikacji dotyczących onkogennej mutacji *BRAF* V600 występującej w niedrobnokomórkowym raku płuca. Przeszukano bazę PUBMED w poszukiwaniu artykułów opublikowanych do 30 czerwca 2016 roku. Ponadto poszukiwano abstraktów konferencyjnych oraz badań, które są w toku.

Do publikacji Baik 2017 włączano doniesienia dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca w każdym stadium rozwoju (I-IV stadium), w których wyszczególniono pacjentów z mutacją *BRAF* V600. Wyniki przeglądu Baik 2017 przedstawiono w Tab. 32.

Wśród 739 przebadanych pacjentów włączonych do jednego z badań przeglądu Baik 2017 około 5% (36 osób) posiadało mutację *BRAF* V600. Jednak populacja ta ograniczała się jedynie do osób, które przeszły wcześniejszą resekcję i 56% populacji było w I stadium rozwoju choroby, a jedynie 3% w IV stadium. Wśród tych pacjentów populacja z mutacją *BRAF* V600 osiągnęła zdecydowanie gorsze przeżycie (mediana DFS 15,2 miesiąca; mediana OS 29,3 miesiąca) w porównaniu z populacją z dzikim typem genu *BRAF* (mediana DFS 52,1 miesiąca; mediana OS 72,4 miesiąca). Z drugiej jednak strony w innym badaniu włączonym do publikacji Baik 2017 we francuskiej publikacji uwzględniającej 2690 osób (3%, 80 osób z mutacją *BRAF* V600) z bardziej zaawansowanym rozwojem choroby (23% w III stadium, 58% w IV stadium) przedstawiono wyniki odwrotne tj. dłuższe przeżycie pacjentów z mutacją (mediana OS 22,1 miesiąca) niż pacjentów z genem dzikim (mediana OS 14,5 miesiąca). Z kolei w publikacji Barlesi 2016, w której większość pacjentów (86%) była w zaawansowanym stadium (III, IV lub wznowa) PFS wyniósł 7,5 miesiąca, a OS - 13,8

miesiąca. Są to wyniki zbliżone do pacjentów, którzy nie mają stwierdzonej mutacji (Baik 2017)

Autorzy przeglądu Baik 2017 sugerują, że prognozyka wśród pacjentów z mutacją *BRAF* pozostaje niejasna, jednak możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z mutacją *BRAF* V600. Jednak jak pokazują badania obserwacyjne w praktyce klinicznej aż 57% pacjentów z mutacją *BRAF* w drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc otrzymuje jedynie najlepszą terapię podtrzymującą. Wskazuje to na istnienie niezaspokojonej potrzeby w tej grupie pacjentów, dla której odpowiednia terapia celowana może przynieść korzyści terapeutyczne (Baik 2017, Barlesi 2016).

Tab. 32. Podsumowanie wyników przeglądu Baik 2017 dotyczącego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 (Baik 2017).

Badanie	Marchetti et al.	Litvak et al.	Villaruz et al.	Tissot et al.	Barlesi et al.
Liczba pacjentów, n	739	bd	951	2 690	17 664
Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> , n (%)	36 (5)	63 (bd)	21 (2)	80 (3)	262 (1)
<i>BRAF</i> V600E	21 (3)	36 (bd)	17 (2)	42 (2)	bd
Inna niż <i>BRAF</i> V600E	15 (2)	27 (bd)	4 (<1)	38 (1)	bd
Stadium choroby, %					
I	56	27	25	-	-
II	15	6	6	20 (I+II stadium)	14 (I+II stadium)
III	26	23	19	23	86 (III + IV + wznowa)
IV	3	43	50	58	-
Porównywane populacje	<i>BRAF</i> V600E i <i>BRAF</i> typ dziki	<i>BRAF</i> V600 i EGFR; KRAS	Mutacje <i>BRAF</i> i KRAS, EGFR, ALK, brak mutacji onkogennej	Mutacja <i>BRAF</i> i <i>BRAF</i> typ dziki	Mutacje <i>BRAF</i> i KRAS, EGFR, ALK, brak mutacji onkogennej
PFS, mediana, miesiące	DFS: <i>BRAF</i> : 15,2 Brak mutacji: 52,1 p<0,001	-	-	-	<i>BRAF</i> : 7,5; KRAS: 7,3; EGFR: 15,4; ALK: 14,5; brak mutacji: 7,1
OS, mediana, miesiące	Mutacja <i>BRAF</i> : 29,3 Brak mutacji: 72,4 P<0,001	3 letnie przeżycie: <i>BRAF</i> : 23,6 EGFR: 38,1% KRAS: 12,8%. Różnice nieistotne statystycznie	<i>BRAF</i> : 56; KRAS: 33; EGFR: 43; ALK: 52; Brak mutacji: 25 Różnice nieistotne statystycznie	Mutacja <i>BRAF</i> : 22,1 Brak mutacji: 14,5 P=0,095	<i>BRAF</i> : 13,8; KRAS: 11,7; EGFR: nie osiągnięto; ALK: 20,7; brak mutacji: 11,8

6.3.2 Inne

Sasane 2017

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Sasane 2017. Jest to abstrakt konferencyjny, w którym opisane zostały wyniki porównania pośredniego terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z docetakselem w drugiej linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzonego w ramach metaanalizy sieciowej Li 2018. W porównaniu wykorzystano indywidualne dane pacjentów z kohorty B z jednoramiennego badania Planchard 2016a (NCT01336634) oraz zbiorcze dane pacjentów leczonych docetakselem w ramach badania CheckMate057. Porównanie przeprowadzono metodą Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) poprzez badanie niwolumabu vs docetaksel (CheckMate057). Po dopasowaniu populacji z badania porównawczego CheckMate057 do badania Planchard 2016a wyznaczono skuteczność leczenia dla każdej z analizowanych grup oraz przedstawiono ich porównanie (Tab. 33).

Tab. 33. Porównanie pośrednie metodą MAIC terapii dabrafenibem i trametynibem z terapią docetakselem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca na podstawie abstraktu konferencyjnego Sasane 2017.

Punkt końcowy	Dabrafenib + trametynib	Docetaksel	Dabrafenib + trametynib vs docetaksel
Przeżycie wolne od progresji, mediana	9,7 mies.	4,2 mies.	HR: 0,32 (95% CI: 0,26-0,4)
Przeżycie całkowite, mediana	19,2 mies.	9,3 mies.	HR: 0,41 (95% CI: 0,32-0,51)
Odpowiedź na leczenie, %	61%	12%	p<0,01
Stopień kontroli choroby, %	77%	55%	p<0,01

GALAXY

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację z badania GALAXY. Było to randomizowane badanie porównujące skuteczność terapii docetakselem z ganetespibem w porównaniu z monoterapią docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W abstrakcie konferencyjnym przedstawiającym pierwsze doniesienia na temat badania GALAXY znaleziono informację na temat zaplanowanego porównania wyżej wymienionych terapii w subpopulacji pacjentów z mutacją *BRAF*. Jednak w wyniku dalszych poszukiwań nie odnaleziono wspomnianego porównania w subpopulacji z mutacją *BRAF*. W związku z tym zrezygnowano z włączenia badania GALAXY do analizy skuteczności komparatora w niniejszej analizie.

7 Wnioski

Mutacje onkogenne *BRAF* prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK i w efekcie wzrost nowotworowy. Dabrafenib i trametynib są nowoczesnymi celowanymi lekami, które hamują dwie kinazy MEK i RAF szlaku komórkowego RAS/RAF/MEK/ERK, a ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku i podziału komórek nowotworowych. Mutacja *BRAF* jest mutacją rzadką, która dotyka około 2-3% pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest skuteczna zarówno w pierwszej jak i drugiej lub kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* prowadzi do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u ponad 64% chorych przy czasie odpowiedzi na leczenie przekraczającym 12 miesięcy. Stosowanie celowanej terapii skojarzonej wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby względem chemioterapii opartej na pemetreksedzie. Mediana czasu przeżycia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* przekracza 24 miesiące.

Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w drugiej lub dalszej linii leczenia tj. wśród pacjentów, którzy przeszli wcześniejsze leczenie za pomocą schematów chemioterapii opartych na solach platyny pozwala na uzyskanie ogólnej odpowiedzi u około 65% pacjentów przy czasie odpowiedzi na leczenie przekraczającym 12 miesięcy. Jednocześnie stosowanie celowanej terapii skojarzonej poprawia przeżycie ogólne oraz przeżycie wolne od progresji choroby względem najlepszej terapii podtrzymującej i terapii docetakselem. Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie dabrafenibu i trametynibu w skojarzeniu wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie względem terapii docetakselem oraz BSC.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje korzystny stosunek osiągniętych korzyści do ryzyka stosowania.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 i zapewni dostęp do dodatkowej, skutecznej terapii dla chorych w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia w przypadku, gdy standardowe schematy terapeutyczne okazały się niewystarczające.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

8.1.1 Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.09.2018.

1.	"dabrafenib" [Supplementary Concept]	374
2.	Dabrafenib [tw]	803
3.	Tafinlar [tw]	13
4.	GSK2118436 [tw]	32
5.	#1 OR 2# OR 3# OR #4	811
6.	"trametinib" [Supplementary Concept]	340
7.	Trametinib [tw]	782
8.	Mekinist	9
9.	#6 OR #7 OR #8	783
10.	#5 AND #9	423
11.	Lung cancer [tw]	133411
12.	Lung carcinoma [tw]	19637
13.	Non-small cell lung cancer [tw]	71282
14.	Lung tumor [tw]	5575
15.	Lung neoplasm [tw]	403
16.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	148596
17.	#10 AND #16	26

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametytibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 05.09.2018.

1.	'dabrafenib'/exp OR 'dabrafenib'	3141
2.	'tafinlar'/exp OR 'tafinlar'	3005
3.	'trametinib'/exp OR 'trametinib'	3426
4.	'mekinist'/exp OR 'mekinist'	3349
5.	#1 OR #2	3144
6.	#3 OR #4	3433
7.	#5 AND #6	1933
8.	'lung cancer'/exp	321875
9.	'non small cell lung cancer'/exp	125396
10.	'lung carcinoma'/exp	178327
11.	'lung tumor'/exp	382352
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	382352
13.	#7 AND #12	387

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametytibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie w bazie Cochrane na dzień 05.09.2018.

1.	Dabrafenib	154
2.	tafinlar	1
3.	GSK2118436	1
4.	#1 OR #2 OR #3	154
5.	Trametinib	184
6.	Mekinist	1
7.	#5 OR #6	184
8.	#4 AND #7	130
9.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3532
10.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6516
11.	Lung cancer	17970
12.	Lung carcinoma	6877
13.	Non-small cell lung cancer	8342
14.	Lung tumor	6065
15.	Lung neoplasm	3070
16.	#9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	19646
17.	#8 AND #16	19

8.1.2 Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetaksemem.

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetaksemem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.09.2018.

1.	Lung cancer [tw]	133881
2.	Lung carcinoma [tw]	19695
3.	Non-small cell lung cancer [tw]	46519
4.	Lung tumor [tw]	5590
5.	Lung neoplasm [tw]	403
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	149088
7.	"docetaxel" [Supplementary Concept]	9484
8.	Docetaxel [tw]	14712
9.	#7 OR #8	14172
10.	Oncogene [tw]	228350
11.	<i>BRAF</i> [tw]	12112
12.	#10 OR #11	233019
13.	#6 AND #9 AND #12	92

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetaksemem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 19.09.2018.

1	'lung cancer'/exp	322820
2	'non small cell lung cancer'/exp	125840
3	'lung carcinoma'/exp	178844
4	'lung tumor'/exp	383351
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	383351
6	'docetaxel'	52947
7	'DTX'	1581
8	#6 OR #7	53602
9	'Oncogene'	167692
10	' <i>BRAF</i> '	23264
11	'B-raf'	18571
12	#9 OR #10 OR #11	189721
13	#5 AND #8 AND #12	721

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie Cochrane na dzień 19.09.2018.

1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3532
2.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6516
3.	Lung cancer	17971
4.	Lung carcinoma	6878
5.	Non-small cell lung cancer	8342
6.	Lung tumor	6065
7	Lung neoplasm	3070
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19647
9	docetaxel	4960
10	DTX	46
11	Oncogene [tw]	1697
12	<i>BRAF</i> [tw]	855
13	B-raf	611
14	#9 OR #10	4968
15	#11 OR #12 OR #13	2317
16	#8 AND #14 AND #15	46

8.1.3 Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej.

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.09.2018.

1.	Lung cancer [tw]	133881
2.	Lung carcinoma [tw]	19695
3.	Non-small cell lung cancer [tw]	46519
4.	Lung tumor [tw]	5590
5.	Lung neoplasm [tw]	403
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	149088
7.	Oncogene [tw]	228350
8.	<i>BRAF</i> [tw]	12112
9.	#7 OR #8	233019
10.	BSC[Text Word]	2036
11.	best supportive care	3262
12.	best supportive care[Text Word]	1831
13.	placebo only	32512
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	37307
15.	#6 AND #9 AND #14	9

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 19.09.2018.

1.	'lung cancer'/exp	322820
2.	'non small cell lung cancer'/exp	125840
3.	'lung carcinoma'/exp	178844
4.	'lung tumor'/exp	383351
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	383351
6.	'Oncogene'	167692
7.	' <i>BRAF</i> '	23264
8.	'B-raf'	18571
9.	#6 OR #7 OR #8	189721
10.	BSC	23281
11.	'best supportive care'	4163
12.	#10 OR #11	26187
13.	#5 AND #9 AND #12	37

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie Cochrane na dzień 19.09.2018.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3532
2.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6516
3.	Lung cancer	17971
4.	Lung carcinoma	6878
5.	Non-small cell lung cancer	8342
6.	Lung tumor	6065
7.	Lung neoplasm	3070
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19647
9.	Oncogene [tw]	1697
10.	<i>BRAF</i> [tw]	855
11.	B-raf	611
12.	#9 OR #10 OR #11	2317
13.	BSC	674
14.	best supportive care	1807
15.	#13 OR #14	2077
16.	#8 AND #12 and #15	16

8.2 Aktualizacja strategii wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

8.2.1 Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametyninibem.

Tab. 43. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametyninibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.11.2018.

1.	"dabrafenib" [Supplementary Concept]	387
2.	Dabrafenib [tw]	837
3.	Tafinlar [tw]	14
4.	GSK2118436 [tw]	32
5.	#1 OR 2# OR 3# OR #4	845
6.	"trametinib" [Supplementary Concept]	361
7.	Trametinib [tw]	822
8.	Mekinist	10
9.	#6 OR #7 OR #8	822
10.	#5 AND #9	445
11.	Lung cancer [tw]	135482
12.	Lung carcinoma [tw]	19854
13.	Non-small cell lung cancer [tw]	47208
14.	Lung tumor [tw]	5628
15.	Lung neoplasm [tw]	407
16.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	150773
17.	#10 and #16	27
18.	#17 Filters: Publication date from 2018/06/01	8

Tab. 44. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametytibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 09.11.2018.

1.	'dabrafenib'/exp OR 'dabrafenib'	3262
2.	'tafinlar'/exp OR 'tafinlar'	3121
3.	'trametinib'/exp OR 'trametinib'	3599
4.	'mekinist'/exp OR 'mekinist'	3519
5.	#1 OR #2	3265
6.	#3 OR #4	3606
7.	#5 AND #6	2028
8.	'lung cancer'/exp	328419
9.	'non small cell lung cancer'/exp	129010
10.	'lung carcinoma'/exp	182384
11.	'lung tumor'/exp	389311
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	389311
13.	#7 AND #12	409
14.	#13 AND [1-6-2018]/sd	68

Tab. 45. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametytibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie w bazie Cochrane na dzień 09.11.2018.

1.	Dabrafenib	150
2.	tafinlar	1
3.	GSK2118436	1
4.	#1 OR #2 OR #3	150
5.	Trametinib	179
6.	Mekinist	1
7.	#5 OR #6	179
8.	#4 AND #7	127
9.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3542
10.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6533
11.	Lung cancer	17808
12.	Lung carcinoma	6757
13.	Non-small cell lung cancer	8310
14.	Lung tumor	5998
15.	Lung neoplasm	3039
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	19477
17.	#8 AND #16	19
18.	#17 AND Publication Year from 2018	6

Tab. 46. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametinibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.05.2019.

1.	"dabrafenib" [Supplementary Concept]	427
2.	Dabrafenib [tw]	903
3.	Tafinlar [tw]	14
4.	GSK2118436 [tw]	33
5.	#1 OR 2# OR 3# OR #4	912
6.	"trametinib" [Supplementary Concept]	418
7.	Trametinib [tw]	924
8.	Mekinist	11
9.	#6 OR #7 OR #8	924
10.	#5 AND #9	490
11.	Lung cancer [tw]	141185
12.	Lung carcinoma [tw]	20440
13.	Non-small cell lung cancer [tw]	49663
14.	Lung tumor [tw]	5796
15.	Lung neoplasm [tw]	429
16.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	156758
17.	#10 and #16	33
18.	#17 Filters: Publication date from 2018/10/01	8

Tab. 47. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametinibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 08.05.2019.

1.	'dabrafenib'/exp OR 'dabrafenib'	3591
2.	'tafinlar'/exp OR 'tafinlar'	3424
3.	'trametinib'/exp OR 'trametinib'	4016
4.	'mekinist'/exp OR 'mekinist'	3921
5.	#1 OR #2	3594
6.	#3 OR #4	4023
7.	#5 AND #6	2267
8.	'lung cancer'/exp	341069
9.	'non small cell lung cancer'/exp	135462
10.	'lung carcinoma'/exp	189672
11.	'lung tumor'/exp	402731
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	402731
13.	#7 AND #12	455
14.	#13 AND [1-10-2018]/sd	72

Tab. 48. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie w bazie Cochrane na dzień 08.05.2019.

1.	Dabrafenib	181
2.	tafinlar	7
3.	GSK2118436	10
4.	#1 OR #2 OR #3	183
5.	Trametinib	218
6.	Mekinist	7
7.	#5 OR #6	218
8.	#4 AND #7	158
9.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3702
10.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6794
11.	Lung cancer	23717
12.	Lung carcinoma	7965
13.	Non-small cell lung cancer	11541
14.	Lung tumor	8248
15.	Lung neoplasm	3564
16.	#9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	19885
17.	#8 AND #16	20
18.	#17 AND Publication Year from 2018	6

8.2.2 Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem.

Tab. 49. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.11.2018.

1.	Lung cancer [tw]	135482
2.	Lung carcinoma [tw]	19854
3.	Non-small cell lung cancer [tw]	47208
4.	Lung tumor [tw]	5628
5.	Lung neoplasm [tw]	407
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	150773
7.	"docetaxel" [Supplementary Concept]	9560
8.	Docetaxel [tw]	14867
9.	#7 OR #8	14867
10.	Oncogene [tw]	228350
11.	<i>BRAF</i> [tw]	12112
12.	#10 OR #11	234896
13.	#6 AND #9 AND #12	94
14.	#13 Filters: Publication date from 2018/06/01	3

Tab. 50. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 09.11.2018.

1.	'lung cancer'/exp	328419
2.	'non small cell lung cancer'/exp	129010
3.	'lung carcinoma'/exp	182384
4.	'lung tumor'/exp	389311
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	389311
6.	'docetaxel'	53525
7.	'DTX'	1622
8.	#6 OR #7	54191
9.	'Oncogene'	169332
10.	' <i>BRAF</i> '	23911
11.	'B-raf'	19190
12.	#9 OR #10 OR #11	191916
13.	#5 AND #8 AND #12	729
14.	#13 AND [1-6-2018]/sd	38

Tab. 51. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetaksem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie Cochrane na dzień 09.11.2018.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3542
2.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6533
3.	Lung cancer	17808
4.	Lung carcinoma	6757
5.	Non-small cell lung cancer	8310
6.	Lung tumor	5998
7.	Lung neoplasm	3039
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7	19477
9.	docetaxel	4858
10.	DTX	43
11.	Oncogene [tw]	1647
12.	<i>BRAF</i> [tw]	827
13.	B-raf	581
14.	#9 OR #10	4867
15.	#11 OR #12 OR #13	2246
16.	#8 AND #14 AND #15	45
17.	#16 AND Publication Year from 2018	9

Tab. 52. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetaksem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.05.2019.

1.	Lung cancer [tw]	141185
2.	Lung carcinoma [tw]	20440
3.	Non-small cell lung cancer [tw]	49663
4.	Lung tumor [tw]	5796
5.	Lung neoplasm [tw]	429
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	156758
7.	"docetaxel" [Supplementary Concept]	9809
8.	Docetaxel [tw]	15348
9.	#7 OR #8	15348
10.	Oncogene [tw]	236027
11.	<i>BRAF</i> [tw]	13229
12.	#10 OR #11	241269
13.	#6 AND #9 AND #12	95
14.	#13 Filters: Publication date from 2018/10/01	3

Tab. 53. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 08.05.2019.

1.	'lung cancer'/exp	341069
2.	'non small cell lung cancer'/exp	135462
3.	'lung carcinoma'/exp	189672
4.	'lung tumor'/exp	402731
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	402731
6.	'docetaxel'	55500
7.	'DTX'	1717
8.	#6 OR #7	56238
9.	'Oncogene'	174299
10.	' <i>BRAF</i> '	25666
11.	'B-raf'	20857
12.	#9 OR #10 OR #11	198430
13.	#5 AND #8 AND #12	749
14.	#13 AND [1-10-2018]/sd	34

Tab. 54. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie Cochrane na dzień 08.05.2019.

1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3702
2.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6794
3.	Lung cancer	23717
4.	Lung carcinoma	7965
5.	Non-small cell lung cancer	11541
6.	Lung tumor	8248
7.	Lung neoplasm	3564
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 OR #8	19885
9.	docetaxel	6357
10.	DTX	65
11.	Oncogene	1897
12.	<i>BRAF</i>	1079
13.	B-raf	452
14.	#9 OR #10	6379
15.	#11 OR #12 OR #13	2702
16.	#8 AND #14 AND #15	54
17.	#16 AND Publication Year from 2018	9

8.2.3 Strategia dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej.

Tab. 55. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.11.2018.

1.	Lung cancer [tw]	135482
2.	Lung carcinoma [tw]	19854
3.	Non-small cell lung cancer [tw]	47208
4.	Lung tumor [tw]	5628
5.	Lung neoplasm [tw]	407
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	150773
7.	Oncogene [tw]	228350
8.	<i>BRAF</i> [tw]	12112
9.	#7 OR #8	234896
10.	BSC[Text Word]	2053
11.	best supportive care	3307
12.	best supportive care[Text Word]	1856
13.	placebo only	32714
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	37563
15.	#6 AND #9 AND #14	9
16.	#15 Filters: Publication date from 2018/06/01	1

Tab. 56. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 09.11.2018.

1.	'lung cancer'/exp	328419
2.	'non small cell lung cancer'/exp	129010
3.	'lung carcinoma'/exp	182384
4.	'lung tumor'/exp	389311
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	389311
6.	'Oncogene'	169332
7.	' <i>BRAF</i> '	23911
8.	'B-raf'	19190
9.	#6 OR #7 OR #8	191916
10.	BSC	24198
11.	'best supportive care'	4222
12.	#10 OR #11	27149
13.	#5 AND #9 AND #12	38
14.	#13 AND [1-6-2018]/sd	6

Tab. 57. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie Cochrane na dzień 09.11.2018.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3542
2.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6533
3.	Lung cancer	17808
4.	Lung carcinoma	6757
5.	Non-small cell lung cancer	8310
6.	Lung tumor	5998
7.	Lung neoplasm	3039
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 OR #8	19477
9.	Oncogene [tw]	1647
10.	<i>BRAF</i> [tw]	827
11.	B-raf	581
12.	#9 OR #10 OR #11	2246
13.	BSC	657
14.	best supportive care	1786
15.	#13 OR #14	2049
16.	#8 AND #12 and #15	16
17.	#16 AND Publication Year from 2018	4

Tab. 58. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.05.2019.

1.	Lung cancer [tw]	141185
2.	Lung carcinoma [tw]	20440
3.	Non-small cell lung cancer [tw]	49663
4.	Lung tumor [tw]	5796
5.	Lung neoplasm [tw]	429
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	156758
7.	Oncogene [tw]	236027
8.	<i>BRAF</i> [tw]	13229
9.	#7 OR #8	241269
10.	BSC[Text Word]	2123
11.	best supportive care	3461
12.	best supportive care[Text Word]	1944
13.	placebo only	33425
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	38470
15.	#6 AND #9 AND #14	11
16.	#15 Filters: Publication date from 2018/10/01	2

Tab. 59. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 08.05.2019.

1.	'lung cancer'/exp	341069
2.	'non small cell lung cancer'/exp	135462
3.	'lung carcinoma'/exp	189672
4.	'lung tumor'/exp	402731
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	402731
6.	'Oncogene'	174299
7.	' <i>BRAF</i> '	25666
8.	'B-raf'	20857
9.	#6 OR #7 OR #8	198430
10.	BSC	26937
11.	'best supportive care'	4482
12.	#10 OR #11	30056
13.	#5 AND #9 AND #13	42
14.	#13 AND [1-10-2018]/sd	5

Tab. 60. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w bazie Cochrane na dzień 08.05.2019.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3702
2.	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6794
3.	Lung cancer	23717
4.	Lung carcinoma	7965
5.	Non-small cell lung cancer	11541
6.	Lung tumor	8248
7.	Lung neoplasm	3564
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 OR #8	19885
9.	Oncogene [tw]	1897
10.	<i>BRAF</i> [tw]	1079
11.	B-raf	452
12.	#9 OR #10 OR #11	2702
13.	BSC	815
14.	best supportive care	2155
15.	#13 OR #14	2466
16.	#8 AND #12 and #15	17
17.	#16 AND Publication Year from 2018	3

8.3 Skala AMSTAR

Tab. 61. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Li 2018
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register / Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Tak
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Tak

Pytanie	Li 2018
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie dotyczy*
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Tak
<p>Podsumowanie wyników</p>	9/10

*nie przedstawiono tendencyjności publikacji ponieważ do analizy włączono jedynie 10 badań, jednak nie wspomniano o tym w tekście.

8.4 Skala NOS

8.4.1 Badania kohortowe

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

- 1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik:
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
- 2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik:
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano.

8.4.2 Badania kliniczno-kontrolne

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

- 1) Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*; łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
- 2) Reprezentatywność grupy klinicznej:
- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

- 3) Dobór pacjentów do grupy kontrolnej:
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
- 4) Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

- 1) Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
- 2) Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
- 3) Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy:
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu.

8.5 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 62. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Planchard 2016a	Planchard 2017b
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie*	Nie**
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	7/8

*Spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu (57 osób)

**Spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu (36 osób)

8.6 Skala RECIST v 1.1

W skali RECIST v 1.1 wielkość ogniska nowotworowego określana jest jako wielkość całej zmiany tj. włączając rejonę tkanek objęte nekrozą oraz rejonę, które nie zostały objęte nekrozą.

Tab. 63. Ocena odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych i niemierzalnych wg kryteriów RECIST v. 1.1.

Kategoria odpowiedzi	Definicja
Zmiany mierzalne	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych co najmniej o 30% w porównaniu z sumą wymiarów wyjściowych.
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów mierzalnych o co najmniej 20% w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów w czasie leczenia, w tym sumy wyjściowej. Jednocześnie zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o co najmniej 5 mm. Pojawienie się nowych ognisk.
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych nie spełniająca kryteriów PR i PD.
Zmiany niemierzalne	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
nie-CR i nie-PD	Obecność ≥ 1 zmian niemierzalnych i/lub niespełnienie kryteriów PD.
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

Tab. 64. Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v. 1.1.

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Li 2017	Li SD et al. Extraordinary clinical benefit to sequential treatment with targeted therapy and immunotherapy of a <i>BRAF</i> V600E and PD-L1 positive metastatic lung adenocarcinoma. <i>Experimental Hematology & Oncology</i> 2017; 6: 29.

8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Baik 2017	Baik CS. et al. Targeting <i>BRAF</i> -Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. <i>The Oncologist</i> . 2017; 22:786-796	Brak cech przeglądu systematycznego. Nieodpowiednia interwencja; nieodpowiednia populacja.

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Planchard 2016a	Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated <i>BRAF</i> (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):984-993.
Planchard 2017a	Planchard D et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated <i>BRAF</i> V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. <i>J Clin Oncol</i> 35, 2017 (suppl; abstr 9075) https://meetinglibrary.asco.org/record/145763/abstract dostep 05.09.2018
Planchard 2017b	Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated <i>BRAF</i> V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18:1307-1316.
EMA 2017	European Medicines Agency. Assessment report EMA/315207/2017 Mekinist (trametinib) and Tafinlar (dabrafenib). Data publikacji 23.02.2017.
Barlesi 2016	Barlesi F et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). <i>Lancet.</i> 2016; 387: 1415-26

8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Planchard 2016b	Planchard D. et al. Dabrafenib in <i>BRAF</i> V600E-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single arm, Multicenter, Phase 2 Trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016; 17(5):642-650.	Nieodpowiednia interwencja
NCT01336634	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336634	Wyniki powielają się z publikacją badania pierwotnego Planchard 2016a, abstraktem konferencyjnym Planchard 2017b i raportem EMA 2017. Wobec powyższego wszystkie powyższe dane traktowano jako główne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji.
NCT03543306	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03543306?term=dabrafenib&cond=Lung+Cancer&rank=2&view=record	Brak wyników
NCT02672358	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02672358?term=dabrafenib&cond=Lung+Cancer&rank=1	Badanie wycofane przez organizatora przed zakwalifikowaniem pierwszego pacjenta
GALAXY	Goss D. et al. The GALAXY Trial (NCT01348126): A randomized II/III study of ganetespib (STA-9090) in combination with docetaxel versus docetaxel alone in subjects with stage IIIB or IV NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2012; 30:15; 1.	Brak wyników w populacji z mutacją <i>BRAF</i>

8.11 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoriowy	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95% CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95% CI	N	Istotność statystyczna

8.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 5.09.2018; 19.09.2018; aktualizacja z dnia 09.11.2018 oraz 08.05.2019
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 3.1
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.8
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.3, 4.4
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat metaanalizy sieciowej dotyczącej leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka niedrobnokomórkowego płuca w przeglądzie systematycznym Li 2018. Źródło: Li 2018.....	24
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - przegląd systematyczny z dnia 05.09.2018.	29
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 09.11.2018.	30
Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 08.05.2019.	31
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii docetaksemem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - przegląd systematyczny z dnia 19.09.2018.	32
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii docetaksemem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 09.11.2018.....	33
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności terapii docetaksemem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 08.05.2019.	34
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA).....	35
Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 09.11.2018.	36
Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności najlepszej terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 08.05.2019.	37
Ryc. 11. Odsetek pacjentów biorących udział w badaniu Barlesi 2016 stosujących poszczególne terapie w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> . (Barlesi 2016).....	46
Ryc. 12. Odsetek pacjentów biorących udział w badaniu Barlesi 2016 stosujących poszczególne terapie w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> . (Barlesi 2016).....	47
Ryc. 13. Czas trwania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u poszczególnych pacjentów. Źródło: Planchard 2016a.	52

Ryc. 14. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2017b.	53
Ryc. 15. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2017b.	54
Ryc. 16. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.	55
Ryc. 17. Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.....	55
Ryc. 18. Czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów w badaniu Planchard 2017b. Strzałka oznacza, że obserwacja danego pacjenta nadal trwa. Źródło: Planchard 2017b.	56
Ryc. 19. Analiza czasu trwania odpowiedzi w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.....	57
Ryc. 20. Analiza czasu trwania odpowiedzi w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2016a.	57
Ryc. 21. Czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów w badaniu Planchard 2016a. Źródło: Planchard 2016a.	58
Ryc. 22. Analiza przeżycia całkowitego w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. Źródło: Planchard 2017b.	59
Ryc. 23. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): co najmniej jedno zdarzenie niepożądane; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,4688.	75
Ryc. 24. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0554.	75
Ryc. 25. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): ciężkie zdarzenia niepożądane; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0067.	76
Ryc. 26. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): gorączka bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0888.....	76
Ryc. 27. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): nudności bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,1574.....	77
Ryc. 28. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): wymioty bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,8764.....	77
Ryc. 29. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): biegunka bez względu na stopień nasilenia; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,7767.....	78

Ryc. 30. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): niewydolność oddechowa; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,9381.	78
Ryc. 31. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): opóźnienie w podawaniu kolejnej dawki; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0359.....	80
Ryc. 32. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): redukcja dawki; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,0001.	81
Ryc. 33. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): zaprzestanie uczestnictwa w badaniu; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,2121.	81
Ryc. 34. Metaanaliza proporcji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań Planchard 2016a (kohorta B) i Planchard 2017b (kohorta C): zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem; proporcja (95% CI); Cochran Q p = 0,4386.	82

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i>	12
Tab. 2. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów w drugiej lub dalszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i>	13
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	16
Tab. 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	20
Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	22
Tab. 6. Opis badań dotyczących leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca włączonych do metaanalizy Li 2018.	25
Tab. 7. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków w odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (Li 2018).	26
Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2018 dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. (Li 2018)	27
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii chemioterapią.	40
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii chemioterapią – cd.	40
Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia/badania Planchard 2016a i Planchard 2017b.	41
Tab. 12. Ocena jakości badań jednoramiennych Planchard 2016a i Planchard 2017b wg skali NICE (skala NICE).	42
Tab. 13. Jakość badania kohortowego Barlesi 2016 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.	43
Tab. 14. Podsumowanie oceny Jakości badania Barlesi 2016 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.	43
Tab. 15. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Planchard 2016a.	44
Tab. 16. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniach Planchard 2016a i Planchard 2017b.	45
Tab. 17. Opis populacji biorącej udział w badaniu Barlesi 2016 z wyszczególnieniem opisu populacji z mutacją <i>BRAF</i> (Barlesi 2016).	47
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych z badania Planchard 2016a i Planchard 2017b.	48

Tab. 19. Odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem stosowaną w pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu Planchard 2017b.....	50
Tab. 20. Odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem stosowaną w drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu Planchard 2016a.....	51
Tab. 21. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i>	65
Tab. 22. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i>	66
Tab. 23. jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.	69
Tab. 24. Zdarzenia niepożądane w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3 lub wyższego stopnia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją <i>BRAF</i> V600, stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem.	69
Tab. 25. Redukcja dawki, opóźnienia w podawaniu terapii oraz zaprzestanie uczestnictwa spowodowane działaniami niepożądanymi w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.	80
Tab. 26. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny i zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.	82
Tab. 27. Najważniejsze wyniki z badania Planchard 2017b.....	90
Tab. 28. Najważniejsze wyniki z badania Planchard 2016a oraz z przedłużonego czasu obserwacji (Planchard 2016a, EMA 2017, Planchard 2017a).....	92
Tab. 29. Wyniki metaanalizy Li 2018 dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w porównaniu z docetakselem (Li 2018).....	94
Tab. 30. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i>	98
Tab. 31. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametynibu oraz komparatorów w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i>	99
Tab. 32. Podsumowanie wyników przeglądu Baik 2017 dotyczącego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 (Baik 2017).	102
Tab. 33. Porównanie pośrednie metodą MAIC terapii dabrafenibem i trametynibem z terapią docetakselem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca na podstawie abstraktu konferencyjnego Sasane 2017.	103
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.09.2018.....	105
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 05.09.2018.....	106

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie w bazie Cochrane na dzień 05.09.2018.....	106
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.09.2018.	107
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 19.09.2018.	107
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie Cochrane na dzień 19.09.2018.	108
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.09.2018.	109
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 19.09.2018.	109
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie Cochrane na dzień 19.09.2018.	110
Tab. 43. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.11.2018.....	111
Tab. 44. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 09.11.2018.....	112
Tab. 45. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie w bazie Cochrane na dzień 09.11.2018.....	112
Tab. 46. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.05.2019.....	113
Tab. 47. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 08.05.2019.....	113
Tab. 48. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 w bazie w bazie Cochrane na dzień 08.05.2019.....	114

Tab. 49. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.11.2018.	115
Tab. 50. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 09.11.2018.	115
Tab. 51. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie Cochrane na dzień 09.11.2018.	116
Tab. 52. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.05.2019.	116
Tab. 53. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 08.05.2019.	117
Tab. 54. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii docetakselem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie Cochrane na dzień 08.05.2019.	117
Tab. 55. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.11.2018.	118
Tab. 56. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 09.11.2018. ...	118
Tab. 57. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie Cochrane na dzień 09.11.2018.	119
Tab. 58. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.05.2019.	119
Tab. 59. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie EMBASE (Embase.com) na dzień 08.05.2019. ...	120
Tab. 60. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej terapii podtrzymującej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w bazie Cochrane na dzień 08.05.2019.	120
Tab. 61. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	121
Tab. 62. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).	126
Tab. 63. Ocena odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych i niemierzalnych wg kryteriów RECIST v. 1.1.	127
Tab. 64. Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v. 1.1.	127

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016.
- APD 2018** [Redacted]
- Baik 2017** Baik CS. et al. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *The Oncologist*. 2017; 22:786-796
- Barlesi 2016** Barlesi F. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016; 387: 1415-26
- ChPL Mekinist®** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf dostęp 10.09.2018
- ChPL Tafinlar®** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf dostęp 10.09.2018
- ClinicalTrials.gov** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01336634?term=dabrafenib&cond=Lung+Cancer&rank=3> dostęp: 06.10.2017
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017.
- Didkowska 2017** Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2017.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Assessment report EMA/315207/2017 Mekinist (trametinib) and Tafinlar (dabrafenib). Data publikacji 23.02.2017.
- EMA Mekinist** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp 17.09.2018)
- EMA Tafinlar** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp 17.09.2018)
- EPAR Mekinist** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002643/WC500165969.pdf (dostęp 17.09.2018)
- EPAR Tafinlar** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002604/WC500255227.pdf (dostęp 17.09.2018)
- ESMO 2018** Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018, 29; 192-237.
- FDA Mekinist** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204114s005lbl.pdf (dostęp 17.09.2018)
- FDA Tafinlar** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202806s006lbl.pdf (dostęp 17.09.2018)
- GALAXY** Goss G.D., et al. The GALAXY Trial (NCT01348126): A randomized IIB/III study of ganetespib (STA-9090) in combination with docetaxel versus docetaxel alone in subjects with stage IIIB or IV NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30:15; 1.

Planchard 2016a	Planchard D. et al. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 July ; 17(7): 984-993.
Planchard 2016b	Planchard D. et al. Dabrafenib in BRAF V600E-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single arm , Multicenter, Phase 2 Trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016; 17(5):642-650.
Planchard 2017a	Planchard D. et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BR113928 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35, 2017 (suppl; abstr 9075). https://meetinglibrary.asco.org/record/145763/abstract [dostęp 25.09.2018]
Planchard 2017b	Planchard D. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18:1307-1316.
PRISMA	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med.</i> 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
PTOK 2014	Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – aktualizacja na dzień 7.11.2014.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sasane 2017	Sasane M. et al. Dabrafenib and Trametinib Combination Therapy versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic NSCLC: an Adjusted Indirect Comparison. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2017 12 11S1.
skala NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2
Szczeklik 2016 URPL	Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2016. MP Kraków 2016 http://www.urpl.gov.pl/pl (dostęp 17.09.2018)
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).